

0-775338

На правах рукописи

ОСАДЧИЙ Станислав Александрович



**Потенциально ценные для медицины нативные и синтетически  
трансформированные алкалоиды, кумарины и гликозиды  
флоры Сибири и Алтая**

02.00.03 – органическая химия

02.00.10 – биоорганическая химия

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук**

Новосибирск – 2008

Работа выполнена в Новосибирском институте органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Научный консультант: академик РАН Толстиков Генрих Александрович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,  
член-корр. РАН Кучин Александр Васильевич

доктор химических наук, профессор,  
член-корр. АН Республики Башкортостан  
Одинок Виктор Николаевич

доктор химических наук Шкурко Олег Павлович

Ведущая организация: Иркутский институт химии  
им. А.Е. Фаворского СО РАН

Защита состоится «24» 03 2009 г. в 9<sup>15</sup> часов на заседании  
диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН - 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института  
органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН


НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000525713

Автореферат разослан «26» 03 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук

 Т.Д. Петрова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Современные лекарственные препараты можно разделить на две многочисленные группы. В первую входят препараты, полученные чисто синтетическим путем на основе продуктов промышленного органического синтеза. Вторая группа представлена природными метаболитами микробного и растительного происхождения, а также продуктами их синтетических трансформаций. Препараты второй группы занимают существенную часть от мирового объема продаж лекарственных средств. Ведущее место занимают антибиотики, получаемые путем микробного синтеза, однако растительным метаболитам принадлежит достойное место. В последние два десятилетия синтетические трансформации растительных метаболитов стали научной основой важного направления медицинской химии, давшего медицине уникальные противораковые, противовирусные, противопаразитарные и другие препараты.

Флора Российской Федерации весьма богата растениями-продуцентами метаболитов, обладающих высокой фармакологической ценностью. К ним относятся лесные древесные и ландшафтные травянисто-кустарниковые растения. При оценке ресурсов продуцентов можно рассчитывать не только на промышленную заготовку растений, но и на введение перспективных видов в культуру.

Организованный в 1997 году Отдел химии природных и биологически активных веществ НИОХ СО РАН направлением своей деятельности поставил разработку отечественных лекарственных препаратов на основе синтетических производных растительных веществ.

Важную роль в создании высокоэффективных лекарственных средств играют выделяемые из растений вещества различных классов - алкалоидов, кумаринов, гликозидов и др.

Особое место среди природных соединений занимают алкалоиды. Они привлекают внимание химиков и фармакологов структурным многообразием, химической полифункциональностью, высокой физиологической активностью и широкими возможностями получения на их основе биологически активных веществ.

В большом перечне структурных типов алкалоидов можно выделить дитерпеновые алкалоиды (ДА), относящиеся к весьма перспективным соединениям благодаря их широкому спектру действия. Многие ДА, продуцируемые растениями семейства лютиковых (*Ranunculaceae*), в особенности родами живокостей (шпорник, *Delphinium*) и борцов (аконит, *Aconitum*), имеют высокую практическую ценность. Таковыми, на наш взгляд, являются метилдиконитин, элатин, лаптаконитин и зонгорин.

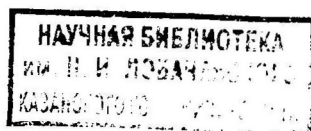
Метилликаконитин является действующим началом лекарственного препарата мелликтина, известного в качестве курареподобного средства. Для родственного метилликаконитину элатина, проявляющего, подобно метилликаконитину, выраженную миорелаксантную активность, изучались возможности медицинского применения для лечения заболеваний нервной системы, связанных с нарушением мышечного тонуса, в том числе и столбняка. В последнее время интерес к метилликаконитину и элатину возрос в связи с обнаружением у них высокого сродства и селективности связывания с никотинацетилхолиновыми рецепторами нервной системы млекопитающих и насекомых. Такие свойства дают возможность использования этих алкалоидов при диагностике болезни Альцгеймера, а также открывают перспективы поиска активных инсектицидов среди их аналогов.

Лаппаконитин с 1987 г. применяется в медицинской практике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний антиаритмического характера в качестве действующего агента фармакопейного лекарственного средства аллапинина. Обнаружено также психотропное и обезболивающее действие лаппаконитина.

Антиаритмик и антидепрессант зонгорин является синтоном для получения гидрохлорида 1-бензоилнапеллина – местного анестетика, превосходящего по активности и длительности действия новокаиномид и не уступающего кокаину. Названный гидрохлорид можно использовать также в качестве антидота при случайных отравлениях людей и животных аконитоподобными алкалоидами. До настоящего времени ни зонгорин, ни его производные не используются в производстве лекарственных средств.

Кумарины, продуцируемые высшими растениями и грибами, а также получаемые синтетически, могут служить биологически активными соединениями медицинской направленности и поэтому постоянно находятся в сфере внимания исследователей. В терапии кожных заболеваний используют препараты, содержащие фурукумарины, обладающие фотосенсибилизирующим и фотозащитным действием. В ряду растительных и синтетических кумаринов обнаружены весьма перспективные противовирусные (анти-ВИЧ) и противораковые агенты.

Наше внимание привлёк фурукумарин пеucedанин, содержащийся в горичнике Морисона (*Peucedanum morisonii* Bess., семейство зонтичных (сельдерейных) – *Umbeliferae* (*Apiaceae*)), сенсибилизирующий фотогомолиз и проявляющий противоопухолевую активность. Однако ни выраженная биологическая активность, ни доступность пеucedанина не позволили предложить его в качестве лекарственного средства. Исследование химического состава родственного горичнику Морисона





горичника скипидарного (*Peucedanum terebinthaceum* Fischer et Turcz.), произрастающего в Монголии в условиях, близких к условиям Алтая, является темой сотрудничества ИХХТ АН Монголии и НИОХ СО РАН.

Из множества гликозидов в последние годы внимание химиков и фармакологов стали привлекать гликозиды сложного строения, содержащиеся в разнообразных видах пионов (семейство пионовых – *Paeoniaceae*). К таким соединениям относятся монотерпеновые гликозиды пеонифлорин, альбифлорин, муданпиозиды, диглюкозид пеоновицианозид и ряд других. Особый интерес представляет пеонифлорин, содержание которого в корнях некоторых видов пионов достигает 2 %. Установлено гипотензивное и миотропное действие этого гликозида. Состав на основе пеонифлорина запатентован в качестве противоопухолевого средства. Пеонифлорин предложен как средство, потенциально полезное для лечения деменции. На основе пеонифлорина получен ценный продукт леонон, обладающий противовоспалительным действием, превышающим эффект преднизолона.

Высокая фармакологическая ценность пеонифлорина и его производных, а также слабая изученность пеоновицианозида вызвали наш интерес к разработке технологичных методов их выделения из пиона уклоняющегося (*Paeonia anomala* L.) сибирской популяции.

Представляются актуальными задачи поиска новых надежных источников растительного сырья, прежде всего в возобновляемой дикорастущей флоре Сибири и Алтая, а также разработка улучшенных методов препаративного выделения потенциально ценных для медицинского применения нативных растительных соединений. В лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН решаются такие задачи с целью создания новых эффективных лекарственных средств.

Токсичность некоторых применяемых в медицинской практике ценных растительных веществ, препятствует их активному терапевтическому использованию. В связи с этим, актуальной задачей является также получение на основе нативных растительных веществ новых малотоксичных соединений с высокой специфической физиологической активностью и минимальной токсичностью. Одним из перспективных путей создания соединений, представляющих ценность для медицины, является химическая модификация нативных растительных веществ путем их синтетических трансформаций. При этом наряду с получением новых физиологически активных соединений выявляются и новые реакционноспособные синтоны.

**Цель работы.** Рассматриваемая работа посвящена:

- разработке оригинальных методик препаративного выделения потенциально ценных для медицины нативных соединений трех химических классов - дитерпеновых алкалоидов (метилликаконитин, элатин, лаппаконитин, зонгорин), кумаринов (пеucedанин) и гликозидов (пеонифлорин, пеоновизианозид) из растений семейств лютиковых, зонтичных и пионовых флоры Сибири и Алтая;
- систематическому изучению синтетических трансформаций доступных алкалоидов различных типов (элатина, элатидина, лаппаконитина, зонгорина, (-)-анабазина, (-)-цитизина, (-)-эфедрина, (+)-псевдоэфедрина) и фурукумарина пеucedанина для создания широкого круга потенциально ценных агентов медицинского назначения;
- первичной фармакологической оценке (миорелаксирующего, центрального холино- и  $\alpha$ -адреноблокирующего и антиаритмического действия) новых производных для выявления их пригодности в качестве лекарственных средств.

**Научная новизна.** Разработан эффективный метод *N*-деэтилирования дитерпеновых алкалоидов элатина и лаппаконитина по реакции Коуна, дающий соответствующие производные *N*-деэтил-*N*-гидроксиламина, дегидрирование которых приводит к нитронам. Полученные производные гидроксиламина и нитроны являются новыми структурными типами предполагаемых биологически активных агентов. Разработаны методы синтеза меченного дейтерием лаппаконитина, моделирующего необходимый для изучения фармакодинамики лаппаконитин, меченный радиоактивным тритием.

Изучены процессы окисления и ацилирования элатидина. Из полученного набора продуктов окисления выбран элатиаль как ключевой хиральный альдегид в синтезах новых азотсодержащих производных – оксима и альдиминов на основе первичных аминов в том числе производных природных *S*-аминокислот и их метиловых эфиров. Восстановлением оксима и иминов элатидаля, производных первичных аминов, получены вторично-третичные диамины, при *N*-метилировании которых образуются двутретичные диамины. Полученные новые соединения являются ключевыми для химической модификации и оценки их физиологической активности.

Азосочетанием диазонийхлоридов, полученных из продуктов дезацетилирования лаппаконитина и деметиллаппаконитинов, с  $\beta$ -нафтолом синтезированы соответствующие 1-гидразоны 1,2-нафтохинона. Описанный способ азосочетания имеет перспективу применения в анализе содержания алкалоидов антранилагного типа.

Разработаны селективные методы введения атомов галоида (брома и иода) в ароматическое кольцо лаппаконитина и дезацетиллаппаконитина. Полученные галоидпроизводные представляют интерес в качестве синтонов и для изучения их кардиотропной активности.

В ряду алкалоидов впервые осуществлены следующие каталитические процессы:

1. Катализируемое комплексом палладия взаимодействие дитерпеновых алкалоидов антранилатного типа – дезацетиллаппаконитина и антраноилэлатидина - с этилакрилатом, приводящее к производным этих алкалоидов, замещенным в ароматическом кольце карбоэтокситетильной группой (реакция Меервейна).

2. Катализируемое палладием кросс-сочетание 5'-иодлаппаконитина или 5'-иоддезацетиллаппаконитина с этилакрилатом или 5-винил-2-метилпиридином с образованием ряда функциональных алкильных производных лаппаконитина и дезацетиллаппаконитина (реакция Хска).

3. Катализируемое палладием кросс-сочетание 5'-иодлаппаконитина с терминальными ацетиленами с образованием ряда алкильных производных лаппаконитина (реакция Соногаширы).

4. Каталитический (CuI) вариант реакции Манниха в синтезе третичных *N*-(3-арилпроп-2-инил)диалкиламинов, исходя из метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-этинилбензоата и содержащих вторичные аминогруппы алкалоидов - (-)-анабазина, (-)-цитизина, (-)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина.

Синтезированные в каталитических процессах новые соединения могут быть испытаны в качестве кардиотропных и противоопухолевых средств и ингибиторов ферментов – обратной транскриптазы ВИЧ, сквален-эпоксидазы и др.

Осуществлен синтез 5'-этиниллаппаконитина и показана возможность его применения в качестве синтона в реакциях, использующих подвижный атом водорода терминального ацетилена – реакции Соногаширы и окислительного сдвигания по методу Глазера. Полученные бивалентные лиганды аконитанового типа представляют интерес для испытаний их в качестве кардиотропных средств.

Впервые получен ряд производных пеуцеданина на основе модификации фуранового цикла. Установлено строение оксимов орсозелона и продукта их перегруппировки под воздействием пятихлорида фосфора. Изучены состав и строение продуктов взаимодействия 2-броморсозелона с аминами - пиридином, триэтиламином и морфолином, а также с ацетатом натрия и гидроксидом калия. Установлено образование изобутирата пеурутеинина – соединения-спутника пеуцеданина в горичнике Морисона

- при окислении пеucedанина *m*-хлорнадбензойной кислотой. Этот факт свидетельствует о том, что пеucedанин может выступать биогенетическим предшественником пеурутеницина.

**Научная значимость.** Определены промышленно перспективные растения флоры Сибири и Алтая как источники соединений медицинской направленности – нативных дитерпеновых алкалоидов, кумаринов и монотерпеновых гликозидов. Реализована программа систематических исследований синтетических трансформаций дитерпеновых алкалоидов с использованием методов металлокомплексного катализа. Создан широкий круг потенциально ценных агентов медицинского назначения на основе трансформаций доступных растительных веществ – алкалоидов различных типов и фурукумарина пеucedанина. Исследован ряд новых фармакологически перспективных агентов – холино- и  $\alpha$ -адреноблокаторов и антиаритмических средств. Изучен и предложен для расширенных испытаний новый высокоактивный низкотоксичный антиаритмик гидробромид 5'-бромлаппаконитина.

**Практическая значимость.** Разработаны эффективные препаративные методики выделения восьми нативных потенциально ценных для медицины соединений – дитерпеновых алкалоидов (метилликаконитин, элатин, лаппаконитин, зонгорин), кумаринов (пеucedанин, (+)-птериксин) и гликозидов (пеонифлорин, пеоновизианозид) из растений семейств лютиковых, зонтичных и пионовых флоры Сибири и Алтая. Препаративная методика выделения лаппаконитина послужила основой технологического регламента производства аллапинина в условиях опытного химического цеха НИОХ СО РАН.

По результатам первичного фармакологического скрининга установлено, что производные элатидина – хлороодородные соли антраноил- и бензоилэлатидина и *N,N'*-бис-элатидил-1,6-гександиамина, не проявляя выраженного миорелаксирующего действия, оказывают центральный холино- и  $\alpha$ -адреноблокирующий эффект и обладают меньшей токсичностью, чем стандартный миорелаксант дитилин.

Установлено, что наиболее активными антиаритмиками являются производные лаппаконитина, содержащие атом брома в ароматическом фрагменте молекулы. Обнаружен новый эффективный антиаритмический агент – гидробромид 5'-бромлаппаконитина. Это соединение обладает пониженной в 4.8 раза острой токсичностью (для крыс) по сравнению с используемым в медицинской практике аллапинином, предотвращает развитие аритмии при введении в дозе на порядок ниже терапевтической дозы аллапинина.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Межд. совещ. «Физиолого-биологические аспекты изучения лекарственных растений» (Новосибирск, 1998), I-ой Межд. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Москва, 2001), науч. конф. «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001), науч. конф., посвященных 40-летию Монгольской АН и Монгольского Медуниверситета (Улан-Батор, 2001), II-ой Межд. конф. по химическому исследованию и использованию природных ресурсов (Улан-Батор, 2003), Межд. конф. по природным продуктам и физиологически активным соединениям (Новосибирск, 2004), конф. РФФИ «Фундаментальная наука в интересах развития критических технологий» (Новосибирск, 2005), IV-ой Всероссийской конф. «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006), 4-ом Евразийском съезде по гетероциклической химии (Греция, Тессалоники, 2006), II-ой Межд. конф. «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2006), Всероссийской науч. конф. «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007), VI-ом Всероссийском науч. семинаре с молодежной науч. школой (Уфа, Гилем, 2007), II-ой Межд. конф. «Natural Products: Chemistry, Technology & Medicinal Perspectives» (Алматы, Казахстан, 2007), 7-ом Межд. симпозиуме по химии природных продуктов (Ташкент, Узбекистан, 2007).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, в том числе 25 статей, 1 патент и тезисы 21 доклада на конференциях.

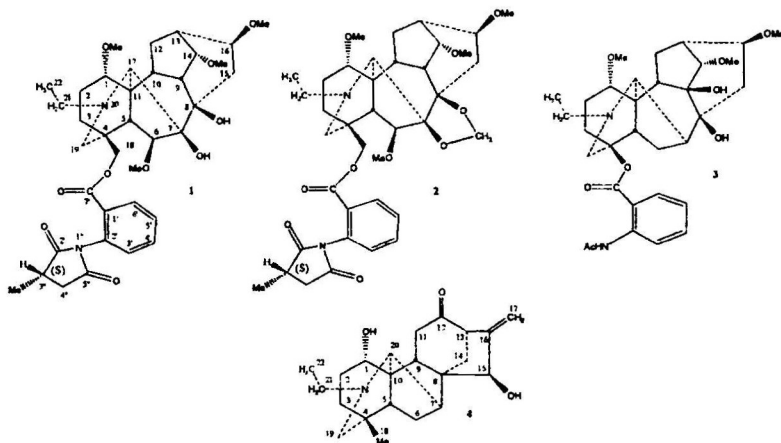
**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, заключения и списка цитируемой литературы из 390 наименований. Работа содержит 21 таблицу, 17 схем, 6 рисунков и 5 диаграмм. Литературный обзор включает рассмотрение систематики, физических методов исследования и особенностей химических трансформаций дитерпеновых алкалоидов.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ по программе СО РАН № 17 „Направленный синтез химических соединений с заданными свойствами. Создание научных основ технологий получения и применения практически важных веществ и веществ специального назначения“, по программе СО РАН № 5.6.1 «Химия растительных метаболитов. Медицинская химия» по теме № 5.6.1.5. «Синтетические трансформации растительных алкалоидов, терпеноидов и фенольных соединений с целью создания перспективных для медицины агентов», при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 97-03-32876, 99-07-90133, 00-03-32882, 00-03-40135, 01-03-32431, 02-07-90322, 03-03-33093, 05-03-32365, 06-

03-32150) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки научных школ (проекты №№ НШ-1188.2003.3 и НШ 1589.2006.3), проектов ОХНМ РАН (№№ 5.10.1 и 5.10.2) и междисциплинарных интеграционных проектов СО РАН (№№ 43, 54, 146).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Флора Сибири и Алтая как источник ценных дитерпеновых алкалоидов – метилликаконитина (1), элатина (2), лаппаконитина (3) и зонгорина (4).



Выше приведены примеры, демонстрирующие разнообразную биологическую активность дитерпеновых алкалоидов растений родов *Delphinium* и *Aconitum*. Недостатком алкалоидов метилликаконитина, элатина, лаппаконитина и зонгорина является их высокая токсичность. В связи с этим возникает необходимость получения новых соединений с высокой специфической физиологической активностью, но с меньшей токсичностью. Одним из перспективных путей выявления веществ, представляющих ценность для медицины, является проведение целенаправленных синтетических трансформаций дитерпеновых алкалоидов.

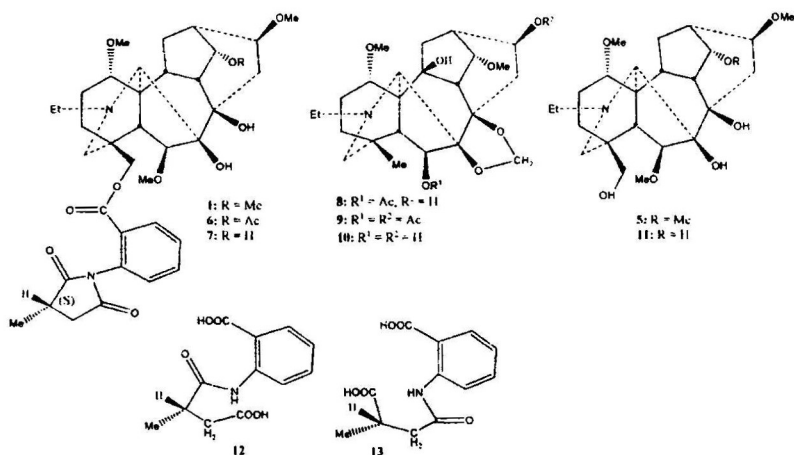
Для проведения синтетических трансформаций дитерпеновых алкалоидов необходимо выбрать надежные отечественные растительные источники. Флора Сибири и Алтая содержит такие источники.

### 1.1. Живокость шерстистая (*Delphinium retropilosum* Sambuk) флоры Алтая – новый источник метилликаконитина

Метилликаконитин 1 продуцируется растениями рода *Delphinium* (живокость, шпорник). До последнего времени наиболее доступными источниками

метилликаконитина считались живокости *D. dictiocarpum* D.C. (надземная часть) и *D. elatum* L. (семена). Что касается растений рода *Delphinium*, произрастающих в регионах Сибири и Алтая, то изучению их алкалоидного состава уделено недостаточно внимания.

Ранее было установлено, что живокость шерстистая (отогнутоволокнистая, *D. retopilosum*) содержит в корнях метилликаконитин 1, элазин (8), дельретин (9) и ликоктонин (5). Алкалоиды надземной части представлены элазином 8 и дельретинном 9.



Нами предпринято выделение алкалоидов из живокости шерстистой (*D. retopilosum* Sambuk), собранной в августе и сентябре 1997 г. в Алтайском крае. Общее содержание смеси алкалоидов в воздушно-сухой корневой части (сбор сентября) составило 1.02 %. Из этой смеси выделены метилликаконитин 1, нудикаулин (6) и 14-дезацетилнудикаулин (7) (54, 28 и 5 % соответственно от суммы оснований). Экстракция сухой надземной части, собранной в августе, дала с выходом 0.27 % сумму алкалоидов, в которой основными составляющими являются элазин 8, дельретин 9 и метилликаконитин 1. Гидролиз суммы алкалоидов из корней (КОН в метаноле) привел, как и ожидалось, к ликоктону 5, делектину (11), а также к смеси 2-[(2S)-3-карбокси-2-метилпропионил]аминобензойной (12) и 2-[(3S)-3-карбокси-3-метилпропионил]аминобензойной (13) кислот соответственно, в соотношении ~ 55: 45). Щелочной гидролиз суммы алкалоидов из надземной части дал ликоктонин и неописанный ранее деацетилэлазин (10), а также смесь кислот 12 и 13. Очевидно, что источником деацетилэлазина 10 послужили элазин 8 и дельретин 9 с известной конфигурацией всех хиральных центров. Следовательно, такой же конфигурацией обладает и деацетилэлазин 10. Полученный нами набор алкалоидов

позволил применить метод ВЭЖХ для идентификации оснований в корнях и надземной части растения, а также образующихся в результате щелочного гидролиза суммы оснований.

### 1.2. Живокость высокая (*Delphinium elatum* L.) как источник элатина 2

Элатин впервые выделен в 1954 г. из сухой надземной части живокости высокой (*Delphinium elatum* L.) с выходом 0.03-0.04 %. Установлено, что максимальное содержание элатина в сухой надземной части *D. elatum* составляет 0.2 % (в листьях до 0.3 %). Надземная часть растения служила источником сырья для промышленного получения элатина.

Мы предприняли попытку выделения элатина из корневищ живокости высокой (*D. elatum* L.), собранной в августе 1998 г. в Алтайском крае. Экстракцией сухих корневищ кипящим ацетоном и последующей обычной процедурой извлечения нами выделена сумма алкалоидов с выходом 0.96 %. Из нее при обработке эфиром удается выделить в качестве основного продукта элатин (0.74 % от массы сухих корневищ).

### 1.3. Об источниках лаппаконитина 3

Немаловажную роль в повышении интереса к химии и фармакологии лаппаконитина играет широкая распространенность продуцирующих его нескольких видов растений рода борцов (*Aconitum*, *A. septentrionale* K. - борец северный, *A. leucostomum* Worosch. - борец белоустый и др.). Запасы этих аконитов и скорость их восстановления в регионах Южного Урала, Западной Сибири и Алтая составляют промышленный ресурс России для организации экологически сбалансированного по источнику сырья производства лаппаконитина и, следовательно, выпуска лекарственных препаратов на его основе.

В лабораторных условиях и условиях опытного химического цеха НИОХ СО РАН выход лаппаконитина, выделяемого из *A. septentrionale* K., *A. leucostomum* Worosch. или их смеси описанным выше методом экстракции суммы алкалоидов из корневищ живокости высокой с последующей обработкой эфиром, зависит от качества сырья и составляет 0.5-0.95 % от массы сухих корней.

### 1.4. Об источниках зонгорина 4

Зонгорин впервые выделен совместно с алкалоидом-аритмогеном аконитином в 1948 г. из корней произрастающего в Средней Азии борца джунгарского (*Aconitum soongoricum* Stapf.). Ранее из сухих корней борца бородатого (*Aconitum barbatum* Pers.) сибирского происхождения выделена сумма алкалоидов (выход 1.6 %). из которой зонгорин выделен хроматографией. Нами из сухих корней борца бородатого алтайского происхождения выделена сумма алкалоидов с выходом 1.76 % (от массы сухих корней), из которой зонгорин выделен с выходом 0.63 % от массы сухих корней.



## 2. Превращения дитерпеновых алкалоидов – получение новых структурных типов биологически активных агентов

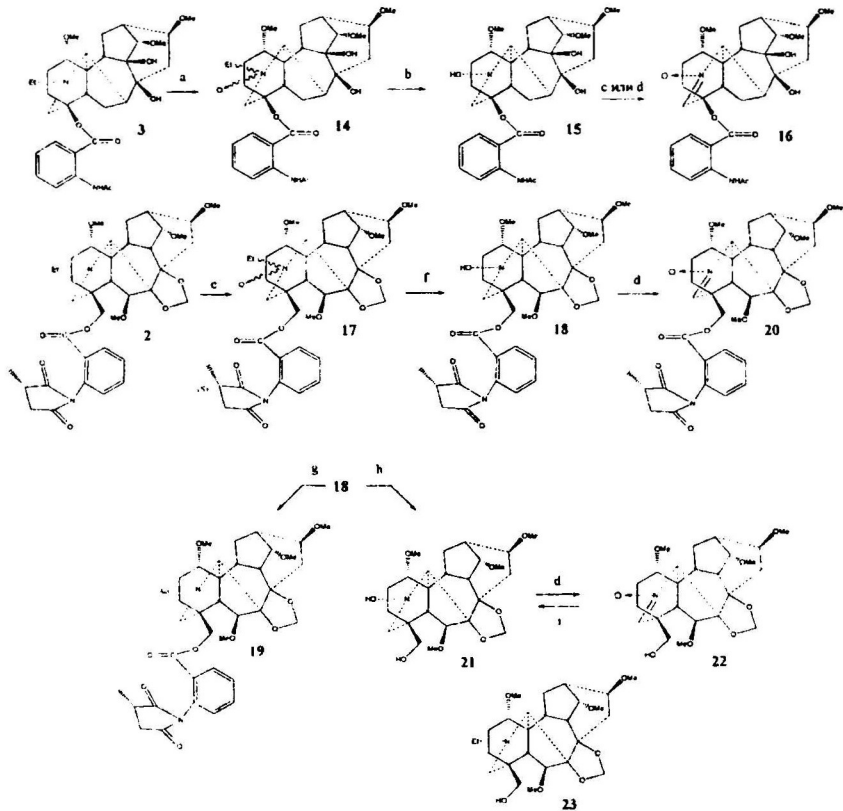
### 2.1. *N*-Дезэтилирование дитерпеновых алкалоидов типа аконитана

С целью получения новых структурных типов биологически активных агентов мы осуществили превращения алкалоидов аконитанового типа, направленные на изменение строения одного из ключевых центров – гетероциклического фрагмента молекул. В качестве объектов выбрали элатин 2 и лаппаконитин 3.

Нами изучено термическое расщепление *N*-оксидов соединений 2 и 3 по реакции Коупа (схема 1). Неизвестный ранее элатин-*N*-оксид (17) в виде сольвата с  $\text{CHCl}_3$  получили окислением элатина 2 раствором надбензойной кислоты в  $\text{CHCl}_3$ . Строение соединения 17 подтверждается данными спектров ЯМР. При окислении надбензойными кислотами ДА элатина 2 или лаппаконитина 3 - аминов, содержащих атом азота с тремя различными углеводородными заместителями, можно ожидать образования в каждом случае двух диастереомеров с хиральными *N*-оксидными фрагментами. Однако, каждый из алкалоидов - элатин 2 и лаппаконитин 3 - образует только один диастереомерный *N*-оксид (17 и 14 соответственно). Конфигурация тетраэдрического атома азота образующихся диастереомеров нами не определена. Термоллиз *N*-оксидов 14 и 17 в вакууме приводит к образованию производных гидросиламина – *N*-дезэтил-*N*-гидросилаппаконитина (15) и *N*-дезэтил-*N*-гидросиэлатина (18). Обработка гидросиламина 18 уксусным ангидридом дает *N*-дезэтил-*N*-ацетоксиэлатин (19) с количественным выходом. Под действием  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{NaHCO}_3$  соединения 15 и 18 образуют нитроны *N*-дезэтиллаппаконитина (16) и *N*-дезэтилэлатина (20). Нитрон 16 получен также окислением гидросиламина 15 с помощью  $\text{MnO}_2$ . Необходимо отметить, что получение нитрона *N*-дезэтилэлатидина (22) из элатидина (23) через стадию *N*-оксида осложняется образованием ряда побочных продуктов. Этот нитрон получен нами другим способом. Гидролиз соединения 18 спиртовым раствором  $\text{NaOH}$  приводит к смеси *N*-дезэтил-*N*-гидросиэлатидина (21) и соответствующего ему по строению нитрона 22 (соотношение 21: 22  $\approx$  3: 1). Очевидно, что последний образуется при аутоокислении гидросиламина 21 в щелочной среде. Нами найдено, что соединение 21 нацело окисляется в нитрон 22 под действием  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{NaHCO}_3$ . В свою очередь, нитрон 22 образует соединение 21 с выходом 87 % при восстановлении боргидридом натрия.

Таким образом, разработан метод *N*-дезэтилирования дитерпеновых алкалоидов типа аконитана по реакции Коупа и предложен удобный способ получения нитронов *N*-дезэтилированных лаппаконитина (3), элатина (2) и элатидина (23).

### Схема 1

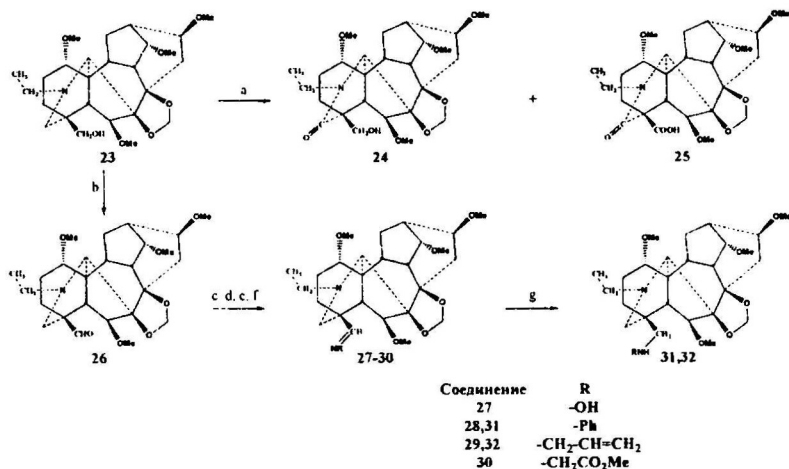


Реагенты, условия и выход продуктов: а. *m*-Cl-PhCO<sub>2</sub>H, CHCl<sub>3</sub>, 20 °С, 4 ч, **14** (92 %); б. 100-140 °С, 5 Торр, 2 ч, **15** (94%); в. MnO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 20 °С, 9.5 ч, **16** (77 %); д. K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>/NaHCO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 20 °С, 3 ч, **20** (77 %); е. PhCO<sub>2</sub>H, CHCl<sub>3</sub>, 20 °С, 16 ч сольват (17·CHCl<sub>3</sub>) (82 %); ф. 95 °С, 3 Торр, 1 ч, **18** (76 %); г. Ac<sub>2</sub>O, 95 °С, 15 мин, **19** (100 %); ж. NaOH/EtOH, ~80 °С, 0.5 ч, **21** (-60 %); и. NaNH<sub>2</sub>/MeOH, 0.5 ч, **21** (87 %).

## 2.2. Синтез новых производных элатидина

Ниже представлены результаты исследования некоторых превращений элатидина 23 – продукта гидролиза доступного алкалоида элатина 2. Элатидин химически малоизучен. Описано лишь получение его ацтата и продукта отщепления метилendioксигруппы – ликоктонина 5. Нами изучена реакционная способность элатидина по отношению к окислителям  $\text{KMnO}_4$  и  $\text{CrO}_3$ , а также получены новые азотсодержащие производные на основе продуктов окисления.

Схема 2



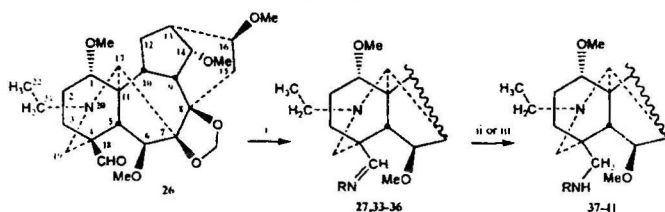
Реагенты, условия и выход продуктов: а.  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{Me}_2\text{CO}$ , 24 (59 %). 25 (3 %); б.  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{AcOH}$ , 26 (39 %); в. гидросиламин, 27 (76 %); д. анилин, 28 (87-90 %); е. аллиламин, 29 (87-90 %); ф. метиловый эфир глицина, 30 (89-90 %); г.  $\text{NaBH}_4$ , 31, 32 (87-90 %).

Установлено, что элатидин 23 взаимодействует с упомянутыми окислителями аналогично ликоктону (схема 2). Основным продуктам окисления соединения 23 даны тривиальные названия, подобные названиям веществ, получаемых из ликоктоина. Так, окисление элатидина с помощью  $\text{KMnO}_4$  в  $\text{Me}_2\text{CO}$  привело к лактаму 24, названному нами элатидамом. В качестве примеси удалось выделить продукт дальнейшего окисления элатидама – элатидамовую кислоту 25. Окисление элатидина с помощью  $\text{CrO}_3$  в  $\text{AcOH}$  протекает с образованием элатидаля 26, который при взаимодействии с гидросиламином дает оксим 27, а с первичными аминами – анилином, аллиламином или метиловым эфиром глицина – образует шиффовы основания – фенилимин 28, аллилимин 29 или карбометоксиметилимин 30 соответственно. Имины 28 и 29 гладко восстанавливаются с помощью  $\text{NaBH}_4$  с образованием соответствующих 18-амино-18-дезоксипроизводных элатидина – диаминов 31 и 32.

В развитие наших работ по синтезу производных элатина, перспективных в качестве нейротропных и кардиоактивных агентов, мы обратились к соединениям, содержащим азотистые функции в боковой цепи. Нами описаны синтезы других представителей

18-амино-18-дезоксипроизводных элатидина на основе элатидаля 26. В качестве исходных соединений использовали оксим 27 и имины элатидаля 33-36.

Схема 3



Соединение	R	Соединение	R
27	OH	(1'S)-36	
37	H	(1'S)-41	
33,38	Me(1')	(1'R)-41	
34,39	2' 1' CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		
35,40	2' 1' CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH- <i>p</i>		

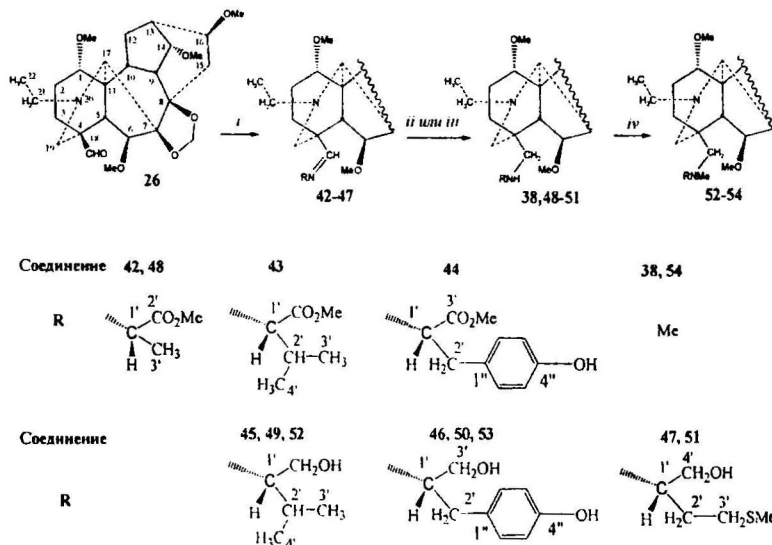
Реагенты, условия и выход продуктов: i. RNH<sub>2</sub> (-H<sub>2</sub>O): а) MeNH<sub>2</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O, 33 (97 %); б) H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, MeOH, 34 (91 %); с) тирамин, MeOH, 35 (90 %); д) S-аланинол, CHCl<sub>3</sub>, (1'S)-36 (95 %); ii. LiAlH<sub>4</sub>, THF, 37 (78 %); iii. NaBH<sub>4</sub>, MeOH: а) 38 (88 %); б) 39 (89 %); с) 40 (90 %); д) (1'S)-41 (87 %) или (1'RS)-41 (83 %).

Альдимины 33-36 образуются с высокими выходами при конденсации элатидаля с первичными аминами - метиламином, этаноламином, тирамином, S-аланинолом и (±)-аланинолом (схема 3). Восстановлением оксима элатидаля 27 с помощью LiAlH<sub>4</sub> и иминов 33-36 с помощью NaBH<sub>4</sub> получены соответствующие диамины 37-41. Восстановлением диастереомерных иминов, полученных взаимодействием элатидаля с (±)-аланинолом, приводит к эквимольной смеси диаминов (1'R)- и (1'S)-41.

В продолжение работ по синтезу 18-амино-18-дезоксипроизводных элатидина на основе элатидаля 26 нами использованы имины 42-47 элатидаля с метиловыми эфирами S-аланина, S-валина, S-тирозина, а также с S-валинолом, S-тирозинолом и S-метионинолом, которые получают с высокими выходами при конденсации с перечисленными аминами (схема 4). Согласно данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H, при полном превращении элатидаля в оксим или в альдимины каждое из полученных соединений

образуется в виде единственного геометрического изомера с предположительной *E*-конфигурацией гидроксид- или алкилиминогруппы, что вызвано меньшими стерическими затруднениями при образовании иминной связи.

Схема 4



Реагенты, условия и выход продуктов: i)  $\text{RNH}_2$  (- $\text{H}_2\text{O}$ ): а) метиловый эфир *S*-аланина,  $\text{CHCl}_3$ , 42 (95 %); б) метиловый эфир *S*-валина,  $\text{CHCl}_3$ , 43 (92 %); в) метиловый эфир *S*-тирозина,  $\text{CHCl}_3$ , 44 (87 %); д) *S*-валинол,  $\text{MeOH}$ , 45 (90 %); е) *S*-тирозинол,  $\text{MeOH}$ , 46 (92 %); ф) *S*-метионинол,  $\text{MeOH}$ , 47 (94 %). ii) г)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{EtOH}$ , 48 (71 %); iii)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ : h) 49 (80 %); i) 50 (82 %); j) 51 (81 %). iv.  $\text{MeI}$ , затем  $\text{NH}_4\text{OH}$  (- $\text{HI}$ ): k) 52 (90 %); l) 53 (90 %); m) 54 (85 %).

Диамин 48 получен при каталитическом гидрировании ( $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ) имина 42. Восстановлением иминов 45-47 с помощью  $\text{NaBH}_4$  получены соответствующие диамины 49-51, содержащие вторичные и третичные аминогруппы в одной молекуле.

*N*-Метилированием вторично-третичных диаминов 49 и 50 синтезированы двутретичные диамины 52 и 53, не склонные к кватернизации с метилиодидом. Нами показано, что 18-метиламиносоединение (38) при *N*-метилировании образует 18-диметиламинопроизводное (54), также не способное к кватернизации с метилиодидом. По-видимому, отсутствие координационной реакционной способности у ациклического третичного атома N соединений 52-54 обусловлено стерическими причинами.

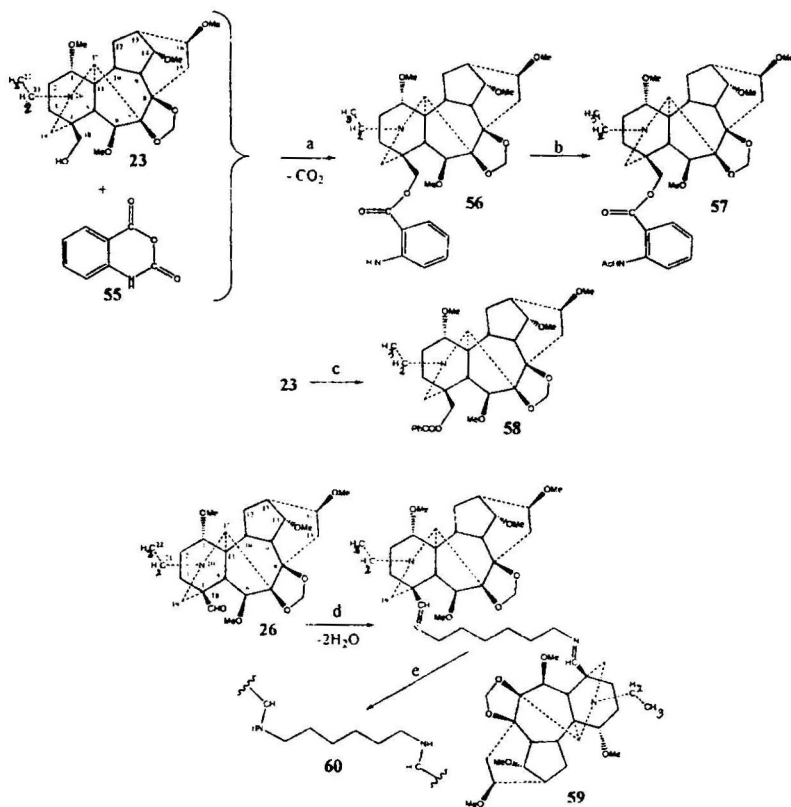
Следующим этапом нашей работы явилось установление конфигурации метилиминогруппы метилимина элатидаля 33 на основе данных РСА о молекулярной структуре гидрата этого соединения. Полученные данные свидетельствуют об аконитановом скелете молекул и о *E*-конфигурации метилиминогрупп, а также являются

косвенным подтверждением *E*-конфигурации алкилиминогрупп в соединениях **28-30,34-36,42-44**, так как в этих иминах пространственные требования заместителей, связанных с атомом иминного азота простой связью, выше, чем метильной группы в имине **33**.

Фармакологические свойства производных ликоктонина (**5**), таких как метилилкаконитин (**1**), зависят от природы заместителей в различных положениях. в частности от природы заместителя в положении 18 аконитанового скелета.

Для фармакологической оценки токсичности и миорелаксирующего и центрального холино - и  $\alpha$ -адреноблокирующего действий нами синтезированы на основе аналога ликоктонина **5** - элатидина **23** - некоторые производные элатидина, имеющие различные

Схема 5



Реагенты, условия и выход продуктов: а. 4-диметиламинопиридин, ДМФА, 100 °С. 9 ч. **56** (95 %); б. Ac<sub>2</sub>O, Py, 100 °С. 4 ч. **57** (95 %); в. PhCOCl, Py, 20 °С. 16 ч. **58** (88 %); д. 1,6-гександиамин, CHCl<sub>3</sub>. 0.5 ч. **59** (95 %); е. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 20 °С. 1 ч. **60** (80 %)

заместителя в положении 18 аконитанового скелета. Два из них – ацилированные производные элатидина - ранее неописанные антраноилэлатидин (56) и бензоилэлатидин (58) (схема 5). Соединение 56 получено нами ацилированием элатидина 23 с помощью изотойного ангидрида (55) в присутствии 4-диметиламинопиридина как катализатора в растворе ДМФА и охарактеризовано в виде N-ацетилпроизводного (57). Бензоилэлатидин (58) получен взаимодействием элатидина с бензоилхлоридом в присутствии пиридина.

Нами синтезировано также бис-18-дезоксис-18-аминопроизводное элатидина - N,N'-бис-элатидил-1,6-гександиамина 60 восстановлением димина 59 элатидаля 26 и 1,6-гександиамина. Интерес к такой модификации молекулы элатидина обусловлен тем, что фрагмент 1,6-гександиамина с кватернизованными атомами азота содержится в известном недеполяризующем миорелаксанте квалидиле.

В лаборатории фармакологии НИОХ СО РАН изучены фармакологические свойства водорастворимых хлороводородных солей элатина (2·HCl), антраноилэлатидина (56·2HCl), бензоилэлатидина (58·HCl), и N,N'-бис-(18-элатидил)-1,6-гександиамина (60·4HCl).

Установлено, что хлороводородные соли антраноил- и бензоилэлатидина, а также N,N'-бис-элатидил-1,6-гександиамина при подкожном введении обладают меньшей острой токсичностью по сравнению со стандартом дигиталином. В отличие от дигиталина и хлороводородной соли элатина, не проявляют выраженного миорелаксирующего действия, однако проявляют синергический эффект по влиянию на такое действие аминазина; кроме того, они оказывают центральное холино- и α-адреноблокирующее действие.

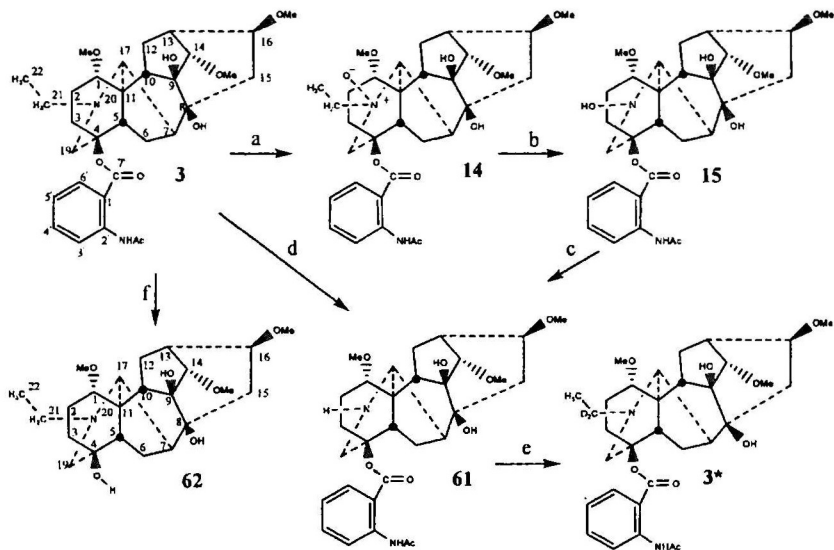
### 2.3. Синтез производных N-(20)-дезэтиллаппаконитина, [21,21-D<sub>2</sub>]-лаппаконитин

Для изучения фармакодинамики лекарственных средств используют меченные радиоактивной меткой препараты, позволяющие обнаружить распределение их микроколичеств в организме и проследить пути их метаболизма. Получение меченного радиоактивной меткой лаппаконитина возможно путем превращения немеченого лаппаконитина 3 в N(20)-дезэтиллаппаконитин с последующим этилированием последнего бром- или йодэтаном, мечеными изотопами <sup>14</sup>C или <sup>3</sup>H.

Нами разработаны методы N-дезэтилирования лаппаконитина и получения меченного дейтерием лаппаконитина, моделирующего лаппаконитин, меченный радиоактивным изотопом водорода (тритием). Предложены два варианта превращения лаппаконитина 3 в N(20)-дезэтиллаппаконитин 61 (схема 6).

Первый - трехстадийный - окисление лаппаконитина **3** в *N*-оксид **14** под действием *m*-Cl-пербензойной кислоты, последующий термолиз в соответствующий гидросиламин **15** и восстановление последнего Zn-пылью в АсОН во вторичный амин **61**. На каждой из стадий образуется только один продукт с выходами 85, 94 и 75 % соответственно.

Схема 6



**Реагенты, условия и выход продуктов:** а. *m*-Cl-PhCO<sub>3</sub>H, CHCl<sub>3</sub>, 20 °C, 4 ч, **14** (85 %); б. 100-140 °C, 5 Торр, 2 ч, **15** (94 %); в. Zn, HOAc, 20 °C, 5 ч, **61** (75 %); д. *N*-бромсукцинимид, H<sub>2</sub>O, 50 °C, 1 ч, **61** (58 %); е. CH<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>Br, 20 °C, 96 ч, **3\*** (70 %); ф. КОН, EtOH.

В результате продукт *N*(20)-дезэтилирования **61** образуется с общим выходом 60 % в расчёте на лаппаконитин **3**.

Второй вариант - одностадийный - окисление лаппаконитина **3** под действием *N*-бромсукцинимидом в водной среде - приводит к *N*(20)-дезэтиллаппаконитину **61** (выход 58 %). Соединение **61**, названное синомонтанином А, недавно выделено из произрастающего в Китае аконита (*Aconitum sinomontanum*).

Вторичный амин **61** является ключевым соединением для введения различных заместителей к гетероциклическому атому *N*(20) 3-азабицикло[3.3.1]нонанового фрагмента и для проведения других химических трансформаций по атому азота.

Обработка *N*(20)-дезэтиллаппаконитина **61** избытком бром- или йодэтана с последующим подщелачиванием дает "синтетический" лаппаконитин **3**, идентичный исходному лаппаконитину по величине удельного оптического вращения, температуре



плавления, ИК-спектру и спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Очевидно, что указанным способом можно получить меченый лаппаконитин **3** как со стабильными ( $^{13}\text{C}$  и  $^2\text{H}$ ), так и с радиоактивными ( $^{14}\text{C}$  и  $^3\text{H}$ ) изотопами. В качестве примера нами выполнен синтез [21,21- $\text{D}_2$ ]- лаппаконитина (**3\***).

Для полного отнесения сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **3\*** и **61** необходимо было сделать точное отнесение сигналов в спектрах ЯМР исходного лаппаконитина **3**. Нами сделано отнесение сигналов углеродных атомов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  лаппаконитина **3** и родственного ему лаппаконина **62** прямым экспериментом – методом  $^{13}\text{C} - ^{13}\text{C}$  2D INADEQUATE, и методом 2D  $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$  корреляции. Выполнено полное отнесение сигналов протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3** и **62**. В отнесениях сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  лаппаконитина, опубликованных ранее, содержатся неточности, так как прямых экспериментов по установлению последовательности связывания скелетных атомов углерода не проводилось.

#### 2.4. Дезацетиλλαппаконитин, диазотирование, азосочетание с

##### $\beta$ -нафтолом

Для получения диазопроизводного из дезацетиλλαппаконитина (**63**), содержащего фрагмент первичного ароматического амина, гидролизом лаппаконитина **3** (конц.  $\text{HCl}$ ) получены продукт **63**, а также 16-деметил- (**64**) и 14-деметил-дезацетиλλαппаконитин (**65**), выделенные с выходами 46, 17 и 9 % соответственно (схема 7). Кристаллическая и молекулярная структура соединений **64** и **65** установлена методом РСА. Щелочной гидролиз соединений **64** и **65** привел к 16-(**72**) и 14-деметиллаппаконинам (**73**) соответственно (выходы 74-75 %).

Дезацетиλλαппаконитин **63** подвергли диазотированию. Чтобы доказать образование диазониевой соли, провели азосочетание с  $\beta$ -нафтолом в буферной щелочной среде ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{NaOAc}$ ), в результате чего был получен гидразон **69** (выход 95 %). По-видимому, он образуется из промежуточного азосоединения **66** за счет перераспределения электронной плотности в сопряженной полиненасыщенной системе.

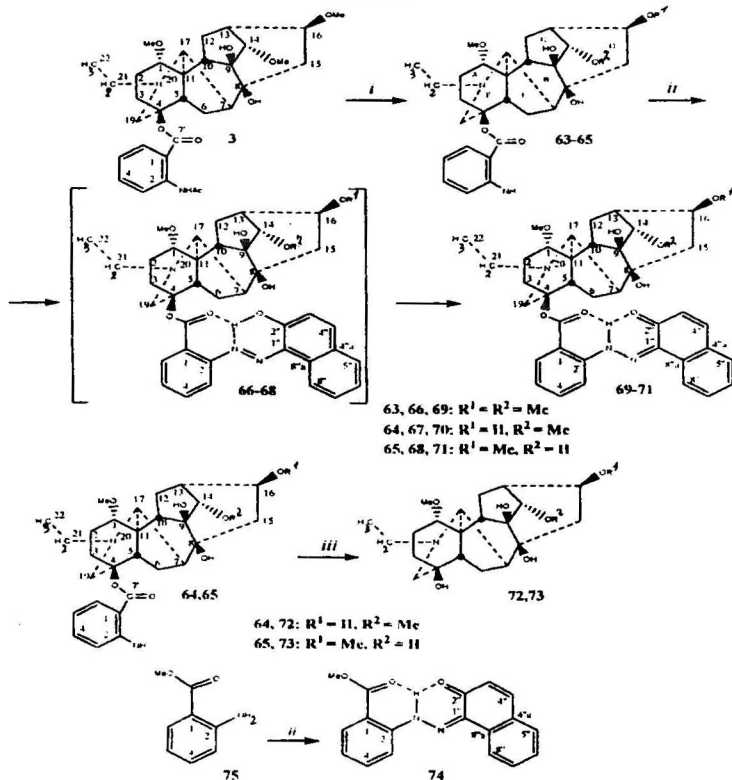
Диазотирование смеси соединений **63-65**, полученной при гидролизе лаппаконитина **3**, с последующим азосочетанием с  $\beta$ -нафтолом в аналогичных условиях приводит к смеси соответствующих гидразонов **69-71**, образующимся, вероятно, из промежуточных азосоединений **66-68**. Индивидуальные гидразоны **69-71** выделены хроматографией; их яркая красная окраска позволяет следить за ходом хроматографии визуально.

Для отнесения сигналов атомов водорода и углерода полиненасыщенных фрагментов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  гидразонов **69-71** нами синтезировано модельное

соединение - гидразон 74 (выход 44 %) - азосочетанием хлорида диазония, полученного из метилантранилата 75, с  $\beta$ -нафтолом.

Вывод об образовании производных 1,2-нафтохинона (соединения 69-71 и 74) сделан на основании значений химических сдвигов атомов С нафтильных фрагментов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

Схема 7

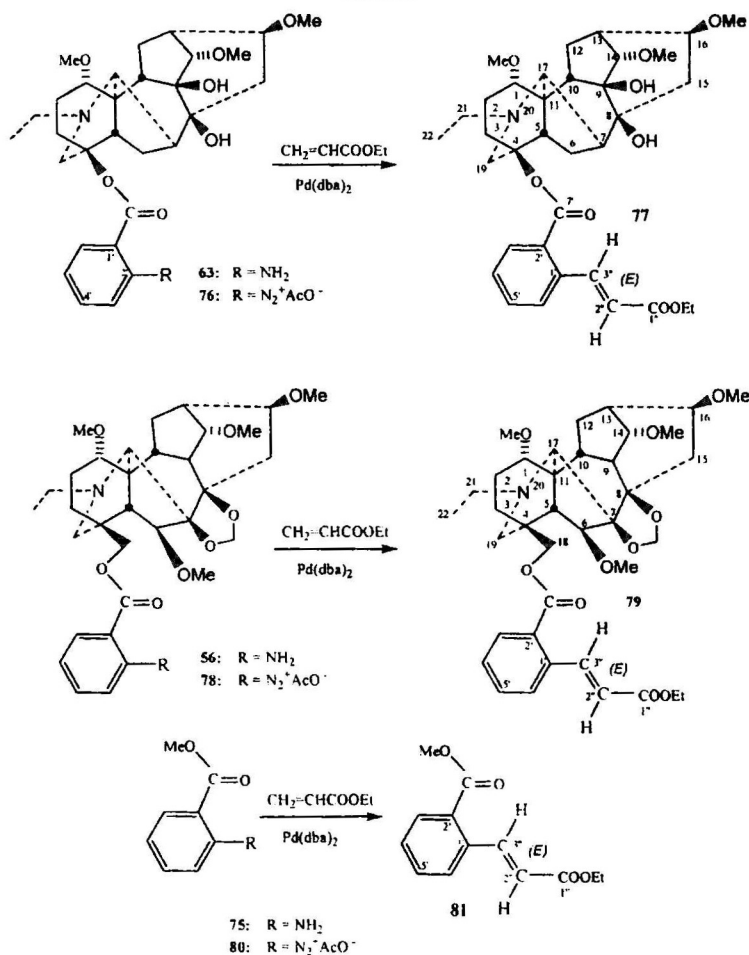


Реагенты и условия: i. HCl (конц.), 90-95 °C, 1 ч; ii. 1) HCl (конц.), 2)  $\text{NaNO}_2$ , 0-5 °C; 3)  $\beta$ -нафтол, NaOH, NaOAc. iii. NaOH, EtOH, 95 °C, 2 ч.

## 2.5. Дезацетилаппаконитин и антранилэлатидин, реакция Меервейна с этилакрилатом в условиях металлокомплексного катализа

Наши последующие работы посвящены новым превращениям алкалоидов антраниллатного типа. В частности, осуществлена одна из модификаций реакции Меервейна, катализируемой комплексом палладия.

Схема 8



В качестве первого объекта мы использовали дезацетилактаконигин 63, диазотирование которого *t*-BuONO в уксусной кислоте дало ацетат диазония (76), который вводили в реакцию с этилакрилатом в присутствии катализатора  $\text{Pd(dba)}_2$  (схема 8). Реакция арилирования акрилата проходит гладко, давая производное этилового эфира *E*-коричной кислоты (77) с выходом 81 %. Второй объект - антраноллизатин (56) - в аналогичных условиях, через стадию ацетата диазония (78), дает производное этилового эфира *E*-коричной кислоты (79) с выходом 82 %.

Для отнесения сигналов атомов водорода и углерода во фрагменте эфира коричной кислоты спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений 77 и 79 с использованием представленной выше модификации реакции Меервейна, исходя из метилантранилата (75), нами получено модельное соединение – этиловый эфир 3-[(2-метоксикарбонил)фенил]-2Е-пропеновой кислоты (81) с выходом 85 %. Очевидно, что интермедиатом в последнем процессе служит ацетат диазония (80).

## 2.6. Синтез новых производных лаппаконитина, содержащих алкенильные заместители в ароматическом кольце

Целью наших дальнейших исследований явилась разработка методов синтеза новых производных лаппаконитина 3, содержащих функционализированные алкенильные заместители в ароматическом кольце. Удобным способом введения таких фрагментов в ароматическое ядро представляется реакция Хека. Однако для решения поставленной задачи необходимо получить производные лаппаконитина 3 и дезацетиллаппаконитина 63, содержащие в ароматическом ядре атомы брома или иода.

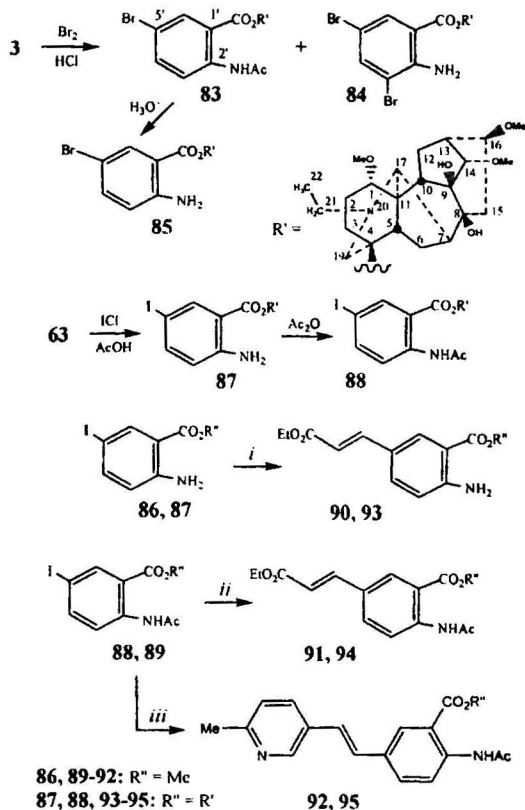
Нами проведено бромирование с использованием растворов лаппаконитина и брома в конц. соляной кислоте. При мольном соотношении алкалоид:  $\text{Br}_2 = 1: 1.2$  получен 5'-бромлаппаконитин (83) с выходом 76 % (схема 9). Побочным продуктом является 3',5'-дибромдезацетиллаппаконитин (84) (выход 4 %). Кислотный гидролиз соединения 83 привел к 5'-бромдезацетиллаппаконитину (85) с выходом 81 %.

Как оказалось, бромирование метилового эфира *N*-ацетилантраниловой кислоты в аналогичных условиях дает 5-бромпроизводное с выходом 93 %.

Согласно литературным данным йодирование метилантранилата под действием  $\text{ICl}$  в НОАс приводит с выходом 49 % к метиловому эфиру 5-иодантраниловой кислоты (86). Использование этой методики в случае дезацетиллаппаконитина 63 позволяет получить иодпроизводное 87 с выходом 74 %. Ацетилирование иодида 87 уксусным ангидридом приводит к 5'-иодлаппаконитину (88) (выход 96 %). Аналогично из метилового эфира 5-иодантраниловой кислоты (86) с выходом 97 % получен соответствующий ацетамид 89. Прямое йодирование метилового эфира *N*-ацетилантраниловой кислоты дает соединение 89 с выходом лишь 37 %.

Условия осуществления реакции Хека предварительно отработаны нами на примере метилового эфира 5-иодантраниловой кислоты (86) и *N*-ацетамида 89. В качестве олефиновых компонент использовали этилакрилат и 5-винил-2-метилпиридин (82). Выбор последнего обусловлен тем, что известное производное 2-метил-5-этилпиридина – димебон – является перспективным антиаритмическим препаратом. Нами найдено, что реакция метилового эфира 5-иодантраниловой кислоты (86) с этилакрилатом в среде

Схема 9



Реагенты и условия: *i*.  $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА. *ii*.  $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА. *iii*. 5-Винил-2-метилпиридин (**82**),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА.

ДМФА в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и трис(*o*-толил)фосфина, а также триэтиламина в качестве основания приводит к производному коричневого эфира **90** с выходом 63 %. Подобным образом метиловый эфир 5-иод-*N*-ацетилантрапиновой кислоты (**89**) конденсируется с этилакрилатом в присутствии  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , давая продукт **91** с выходом 71 %. Иодид **89** в реакции Хека с 5-винил-2-метил-пиридином в присутствии  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{P}(o\text{-tol})_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  и ДМФА дает производное стирилпиридина **92** с выходом 72 %.

Реакция Хека между 5'-иоддезацетиллапаконитином (**87**) и этилакрилатом ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{P}(o\text{-tol})_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА) приводит к соединению **93** с выходом 65 %, а 5'-иодлапаконитин (**88**) в тех же условиях образует эфир **94** с более высоким выходом

(83 %). Следует отметить, что в указанных выше условиях конверсия 5'-бромлаптаконитина (83) в целевой продукт 94 составляет только ~ 30 % (данные спектра ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси). В случае конденсации йодида 88 с 5-винил-2-метилпиридином ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{P}(\text{o-tol})_3$ ,  $\text{NEt}_3$ , ДМФА) получается соединение 95 с выходом 86 %.

## 2.7. Синтез ацетиленовых производных лаптаконитина

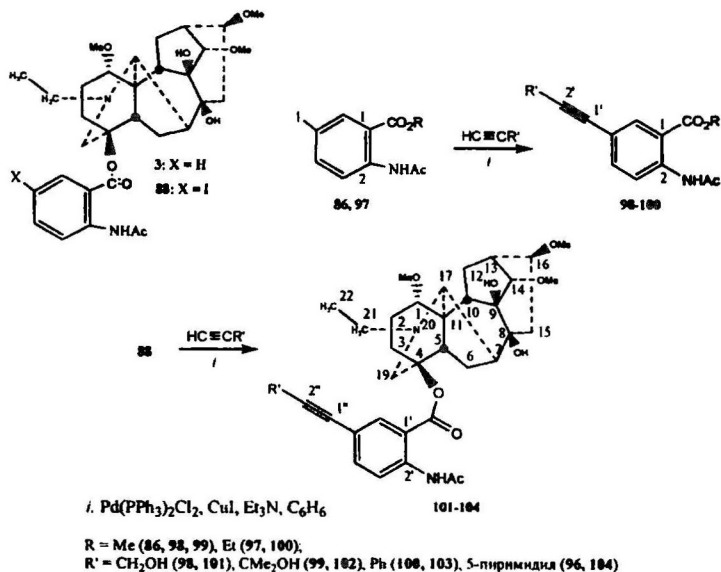
В последующих сообщениях нами описан синтез ацетиленовых производных лаптаконитина. При этом преследовались две цели. Первая – проследить влияние ацетиленовых фрагментов на базовую антиаритмическую активность алкалоида. Вторая – попытаться вывести производные дитерпеновых алкалоидов в группу противоопухолевых агентов. Среди азотсодержащих ацетиленовых соединений обнаружены эффективные противораковые агенты и противоопухолевые антибиотики.

Поскольку в качестве базовой реакции мы избрали кросс-сочетание арилгалогенидов с ацетиленами, то еще одним доводом, определившим наш интерес к указанному синтезу, является изучение возможности приложения кросс-сочетания, катализируемого комплексными солями палладия, к соединениям сложного строения. Удобным способом введения алкинильных групп в молекулу лаптаконитина представлялась реакция Соногашеры (катализируемое палладиевым комплексом и солями меди (I) кросс-сочетание терминальных алкинов с арилгалогенидами). Отметим, что ни реакция Хека, описанная выше в применении к лаптаконитину, ни реакция Соногашеры на таких мультифункциональных веществах, какими являются дитерпеновые алкалоиды, не проводились.

Для оптимизации условий кросс-сочетания мы изучили взаимодействие алкинов с модельными соединениями - сложными эфирами 2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензойной кислоты (метил- и этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоатами 86 и 97 соответственно), после чего провели реакцию с участием 5'-иодлаптаконитина (88) (схема 10).

Установлено, что модельные арилыодиды 86 и 97 гладко реагируют с проп-2-ин-1-олом, 2-метилбут-3-ин-2-олом, фенилацетиленом и 5-этилпиримидином (96) в бензоле в присутствии каталитических количеств  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CuI}$  и триэтиламина в качестве основания. При этом получены арилацетилены 98-100 (выходы 63-82 %). Распространение данной процедуры на 5'-иодлаптаконитин позволило получить модифицированные алкалоиды 101-104 (выходы 67-76 %).

Схема 10



## 2.8. Гидробромид 5'-бромлаппаконитина, обладающий антиаритмической активностью

В настоящее время достигнуты значительные успехи в разработке антиаритмических препаратов, относящихся к различным классам химических соединений. Относительно большой набор таких препаратов необходим для усовершенствования терапии и профилактики различного рода нарушений ритма сердца. Как уже упоминалось выше, основным недостатком высокоактивного антиаритмического средства - аллапинина (гидробромид лаппаконитина) является его высокая токсичность.

Для испытаний антиаритмической активности нами получен аналог аллапинина - гидробромид 5'-бромлаппаконитина (83-HBr). Эта соль, в отличие от аллапинина, хорошо растворима в воде, что позволяет готовить ее инъекционные формы для фармакологических исследований.

В лаборатории фармакологии НИОХ СО РАН изучены острая токсичность и антиаритмическая активность гидробромид 5'-бромлаппаконитина 83-HBr. Острая токсичность  $\text{LD}_{50}$  соединения 83-HBr составила 28.7 мг/кг (крысы). Для исходного 5'-бромлаппаконитина (83)  $\text{LD}_{50}$  составляет 14.0 мг/кг. Эталонный препарат - аллапинин (3-HBr) имеет  $\text{LD}_{50}$  6.0 мг/кг. Таким образом, среднесмертельная доза соединения 83-HBr в 4.8 раза ниже, чем у препарата сравнения.

Установлено, что новое соединение - гидробромид 5'-бромлаптаконитина (**83·HBr**) обладает выраженной антиаритмической активностью, предотвращает развитие хлоридкальциевой и адреналиновой аритмии при введении в дозе на порядок ниже терапевтической дозы используемого в медицинской практике препарата аллапинина.

### 2.9. Влияние строения производных лаптаконитина на антиаритмическую активность

В лаборатории фармакологии НИОХ СО РАН получены данные по изучению антиаритмической активности новых производных лаптаконитина, модифицированных в ароматическом фрагменте молекулы. Высокую активность проявляет бромоводородная соль 5'-бромида (**83·HBr**), хотя его основание (**83**) в интервале доз 0.035-3.5 мг/кг неактивно. Не обладают антиаритмическим действием на испытанных моделях в пределах доз 0.035-3.5 мг/кг лаптаконитин (**3**) и его хлороводородная соль (**3·HCl**).

Известно, что *in vivo* происходит дезацетилирование лаптаконитина. Дезацетиллаптаконитин проявляет антиаритмическую активность, сопоставимую с таковой для лаптаконитина. Этот факт позволяет предположить наличие выраженной антиаритмической активности и у других производных дезацетиллаптаконитина. Установлено, что дигидрохлориды 5'-бромдезацетиллаптаконитина и дезацетиллаптаконитина (**85·2HCl** и **63·2HCl** соответственно) в дозе 0.035 мг/кг на модели хлоридкальциевой аритмии демонстрируют активность, равную активности аллапинина в дозе  $ED_{50}$  (0.290 мг/кг).

Дигидрохлорид 5'-иоддезацетиллаптаконитина (**87·2HCl**) в дозе 0.035 мг/кг на модели хлоридкальциевой аритмии незначительно блокирует ее развитие. Дигидробромид **87·2HBr** в диапазоне доз 0.00035-3.5 мг/кг активности не проявляет. Гидробромид 5'-иодлаптаконитина (**88·HBr**) в дозе 0.00035 мг/кг обнаруживает достаточно высокую активность на модели хлоридкальциевой аритмии, предотвратив гибель 80 % животных (крыс).

Введением в ароматический фрагмент лаптаконитина заместителей сложного строения получены основания **95**, **101** и **102**. Производное стирилпиридина **95** проявило активность в дозе 0.035 мг/кг на модели хлоридкальциевой аритмии. Ацетиленовые производные лаптаконитина **101** и **102** в дозах 3.5-0.00035 мг/кг и 3.5-0.35 мг/кг соответственно не проявили антиаритмической активности.

Производное лаптаконитина, модифицированного в гетероциклическом фрагменте молекулы, - гидробромид *N*-дезэтиллаптаконитина (**61·HBr**) на двух моделях аритмии проявил активность, равную эффекту аллапинина.



Из полученных данных следует, что наиболее активными антиаритмическими являются производные лаптаконитина, содержащие атом брома в ароматическом фрагменте молекулы. Антиаритмическая активность лаптаконитина и его производных зависит от кислотной компоненты, использованной для солеобразования.

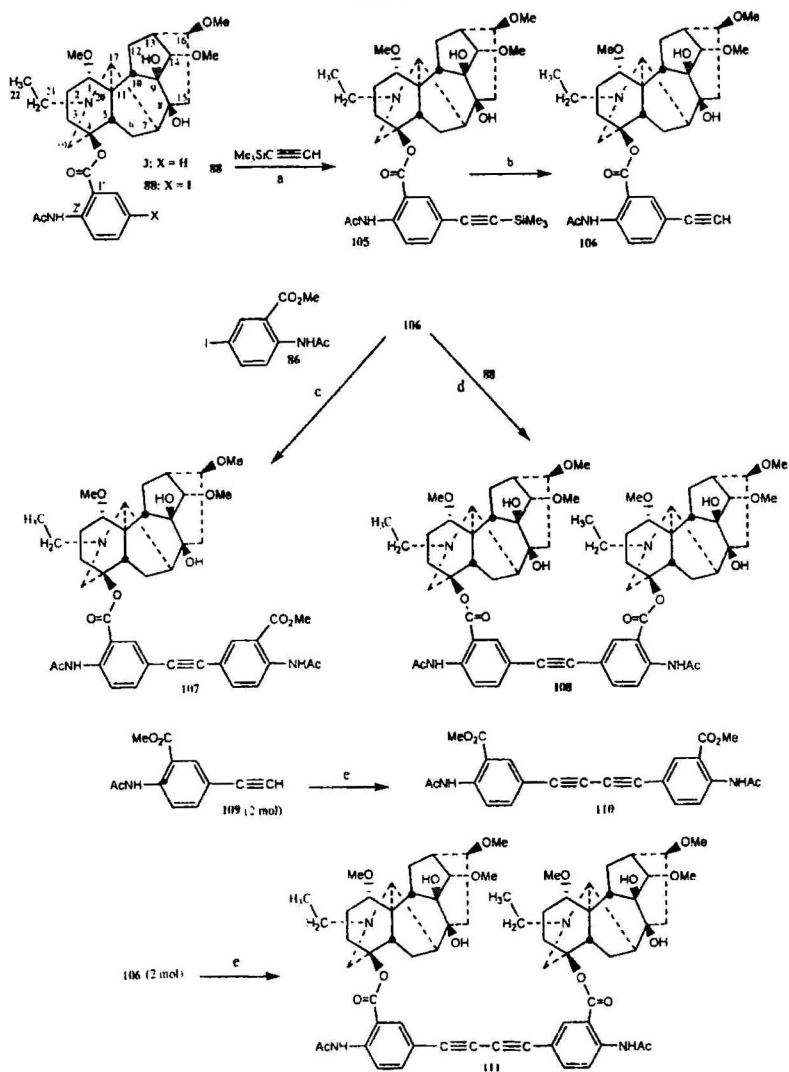
#### 2.10. Синтез бивалентных лигандов аконитанового типа

Известно, что бивалентные лиганды морфинавого типа проявляют большую селективность связывания с опиоидными рецепторами по сравнению с моновалентными. Недавно синтезированы бивалентные лиганды  $\beta$ -карболин-3-карбоксилатов с лигирующими моно и диацетиленовыми цепями с целью замены бензодиазепинов - средств против состояний тревоги, бессонницы и алкоголизма.

Нами осуществлен синтез соединения **108**, содержащего 2 фрагмента лаптаконитина, связанные моноацетиленовой цепью (схема 11). Конденсация 5'-иодлаптаконитина **88** с триметилсилилацетиленом в условиях реакции Соногаширы - в токе аргона в безольном растворе с применением каталитических количеств  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , трифенилфосфина и иодида меди (I), а также триэтиламина в качестве основания - приводит к 5'-триметилсилилэтиниллаптаконитину (**105**) (выход 77 %). При десилилировании соединения (**105**) с помощью  $\text{Bu}_4\text{NF}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  образуется 5'-этиниллаптаконитин (**106**) (выход 72 %). Конденсация (**106**) с 5'-иодлаптаконитином (**88**) в условиях реакции Соногаширы приводит к двузамещенному ацетиленовому производному **108** (выход 75 %). Аналогичной конденсацией 5'-этиниллаптаконитина с метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоатом (**86**) получили соединение **107** (выход 80 %).

С использованием реакции Глазера осуществили синтез соединения **111**, содержащего 2 фрагмента лаптаконитина, связанные диацетиленовой цепью. Для нахождения условий окислительного сдвигания соединения **106** нами испытана модификация реакции Глазера на примере модельного соединения - метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-этинил-бензоата (**109**). Окисление последнего с помощью безводного  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  при нагревании в смеси пиридин - метанол привело к бис-(4-*N*-ацетиламино-3-метоксикарбонилфенил)бутадину (**110**) (выход 85 %). Окислительное сдвигание 5'-этиниллаптаконитина (**106**) в найденных условиях привело к образованию производного бутадинна (**111**), содержащего два остатка лаптаконитина, связанных в 5'-положениях (выход 76 %).

Схема 11

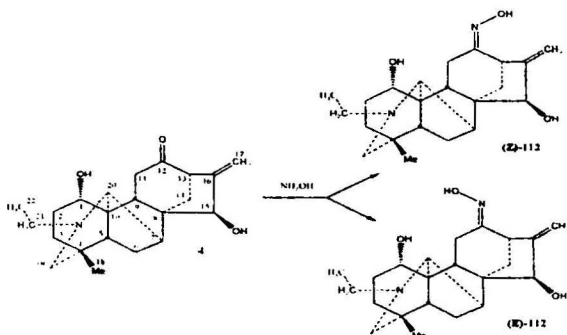


**Реагенты, условия и выход продуктов:** а  $\text{Me}_2\text{SiC}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 53-55 °C, 6.5 ч, 105 (77 %); б  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , 25 °C, 10 мин, затем  $\text{H}_2\text{O}$ , 106 (72 %); в 86,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 85-90 °C, 4 ч, 107 (80 %); д 88,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 60-65 °C, 5 ч, 108 (75 %); е  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Py}$ ,  $\text{MeOH}$ , 60-65 °C, 3 ч, 110 (85%), 111 (76%).

### 2.11. Оксимирование зонгорина

Следующим доступным дитерпеновым алкалоидом, предлагаемым нами для модификации с целью получения новых структурных типов биологически активных агентов, является зонгорин 4. Нами стандартным методом оксимирования с выходом 77 % получена смесь изомерных *Z*- и *E*-оксимов зонгорина ((*Z*)-112) и (*E*)-112 соответственно (схема 12), для которых по точному значению  $m/z$  молекулярного иона  $[M]^+$  установлена брутто-формула  $C_{22}H_{32}N_2O_3$ . По данным спектров ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  соотношение изомеров *Z*:*E* равно 1.67: 1.00. При охлаждении раствора смеси в  $CD_3OD/CDCl_3$  до 0 °С образуются кристаллы сольвата индивидуального оксима (*Z*)-112 состава  $C_{22}H_{32}N_2O_3 \cdot CDCl_3$ , что установлено методом РСА для монокристалла.

Схема 12



Строение изомера (*Z*)-112 подтверждается также спектральными данными (ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  и масс-спектрометрии). Строение изомерного оксима зонгорина (*E*)-112 установлено сопоставлением его ЯМР спектров ( $^1H$  и  $^{13}C$ ) со спектрами (*Z*)-112 изомера.

Предполагается химическая модификация оксимов зонгорина и изучение нейротропной активности исходных оксимов и продуктов их модификации.

### 3. Синтез третичных *N*-(3-арилпроп-2-инил)аминов на основе алкалоидов

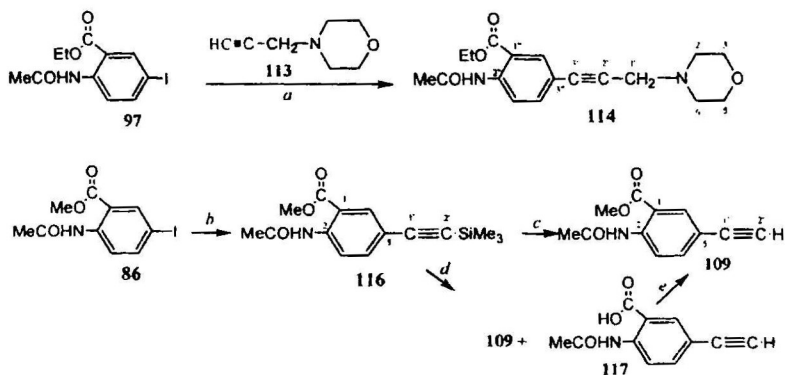
Ацетиленовые производные различных структурных типов, в том числе и азотсодержащие соединения, рассматриваются в качестве ингибиторов ферментов - обратной транскриптазы ВИЧ, сквален-эпоксидазы млекопитающих, а также важных синтетических интермедиатов.

Ингибиторы сквален-эпоксидазы млекопитающих обнаружены среди производных 3-арилпроп-2-инилдиалкиламинов (АрПр) общей формулы  $Ar-C \equiv C-CH_2-N(Alk)_2$ . В связи с важностью проблемы расширения ряда таких ингибиторов нами осуществлен синтез

АрПр исходя из эфиров 2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензойных кислот и вторичных аминов, в том числе на основе доступных алкалоидов флоры Алтая.

Одним из подходов к синтезу АрПр может служить использованная нами ранее реакция Соногаширы. В нашем случае в качестве терминальных алкинов выступают 3-диалкиламинопроп-1-ины. Другим подходом к синтезу таких соединений может стать классическая реакция Манниха, включающая взаимодействие трех компонентов - терминального ариалкина, формальдегида (генерируемого *in situ* из параформа) и вторичного амина. Применение катализаторов CuCl или CuI существенно расширило возможности реакции Манниха, особенно в случае малоактивных алкинов.

Схема 13



Реагенты и условия: а. 3-*N*-морфолинопропин (113), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 53-55 °С, 6 ч. б. MeSiC≡CH, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 53-55 °С, 8 ч. в. Bu<sub>4</sub>NF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, d. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeO. е. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O.

Первоначально нами испытан вариант синтеза соединений типа АрПр на примере кросс-сочетания этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоата (97) с 3-*N*-морфолинопропином (113) в условиях одной из модификаций реакции Соногаширы. При этом целевой этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)бензоат (114) получен с выходом 66 % (схема 13). Для получения АрПр практичнее оказалась конденсация Манниха вследствие большей доступности исходных соединений. В качестве ацетиленовой компоненты выбран метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-этинилбензоат (109), а вторичные амины представлены диэтиламином (115а), пирролидином (115б), пиперидином (115с), морфолином (115д), а также следующими алкалоидами: (-)-анабазином (115е), (-)-цитизином (115ф), (-)-эфедрином (115г) и (+)-псевдоэфедрином (115ж).

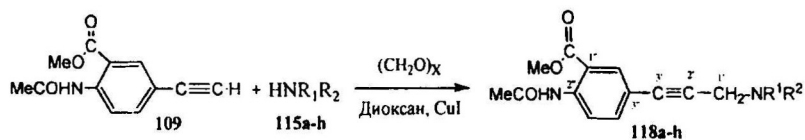
Необходимый для проведения реакции Манниха метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-этинилбензоат (109) получен нами следующим образом. Метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-

иодбензоат (86) вводили в реакцию конденсации с триметилсилилацетиленом. Полученный при этом метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-(триметилсилилэтинил)бензоат (116) (выход 95 %) далее десилилировали с помощью Bu<sub>4</sub>NF в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, что приводило к целевому соединению 109 (выход 77 %). Применение более дешевого реагента - K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - для расщепления силильного производного 116 также даст продукт 109 (выход 76 %), но при этом образуется ~2 % 2-(*N*-ацетиламино)-5-этинил-бензойной кислоты (117). Строение последней подтверждено спектральными данными, а также превращением в соединение 109 при метилировании диазометаном.

Конденсацию метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-этинилбензоата (109) со вторичными аминами 115a-h и формальдегидом, генерируемым *in situ* из параформа, проводили с использованием модификации реакции Манниха и применением каталитических количеств CuI в диоксане при 85-90 °C. Выходы целевых соединений 118a-g в расчете на исходный арилацетилен 109 составили 75-92 %, выход соединения 118h несколько ниже – 51 % (схема 14). В случае (-)-эфедрина (115g) кроме целевого основания Манниха 118g (выход 86 %) в реакции образуется (4*S*,5*R*)-3,4-диметил-5-фенилоксазолидин (119). В случае (+)-псевдоэфедрина (115h) помимо целевого продукта 118h (выход 51 %) обнаружен (4*S*,5*S*)-3,4-диметил-5-фенилоксазолидин (120). Факт образования побочных продуктов можно объяснить следующим образом. Вероятными интермедиатами реакции формальдегида с (-)-эфедрином и (+)-псевдоэфедрином являются гемиаминали (1*R*,2*S*)-2- гидроксиметил-2-метиламино-1-фенилпропан-1-ол (121) и (1*S*,2*S*)-2-гидроксиметил-2-метиламино-1-фенилпропан-1-ол (122) соответственно. Конденсация указанных гемиаминалей с метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-этинилбензоатом 109 приводит к целевым основаниям Манниха 118g,h. Однако эти гемиаминали способны претерпевать также внутримолекулярную циклизацию, приводящую к побочным продуктам – оксазолидинам 119 и 120 соответственно (схема 15). Так как оксазолидин 119 имеет пространственно затрудненное *цис*-расположение фенильной и 4-метильной групп, циклизация соединения 121 протекает, очевидно, более медленно, чем циклизация соединения 122, ведущая к оксазолидину 120 с «незаслоненным» *транс*-расположением этих групп. Это объясняет тот факт, что соединение 122 расходуется в побочном процессе циклизации в оксазолидин 120 быстрее, чем соединение 121.

Полученные в настоящей работе 3-арилпроп-2-инилдиалкиламины могут представить интерес в качестве фармакологически активных соединений или их предшественников.

Схема 14






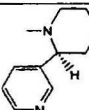
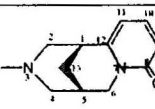
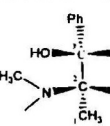
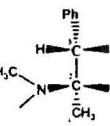
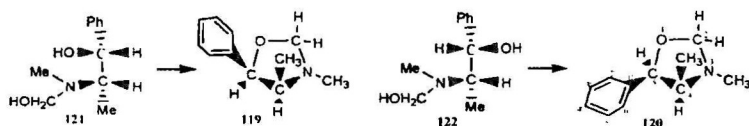
115, 118	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	Выход 118 (%)
a	-N(Et) <sub>2</sub>	90
b		92
c		87
d		75
e		77
f		92
g		86
h		51

Схема 15



#### 4. Исследование растительных кумаринов

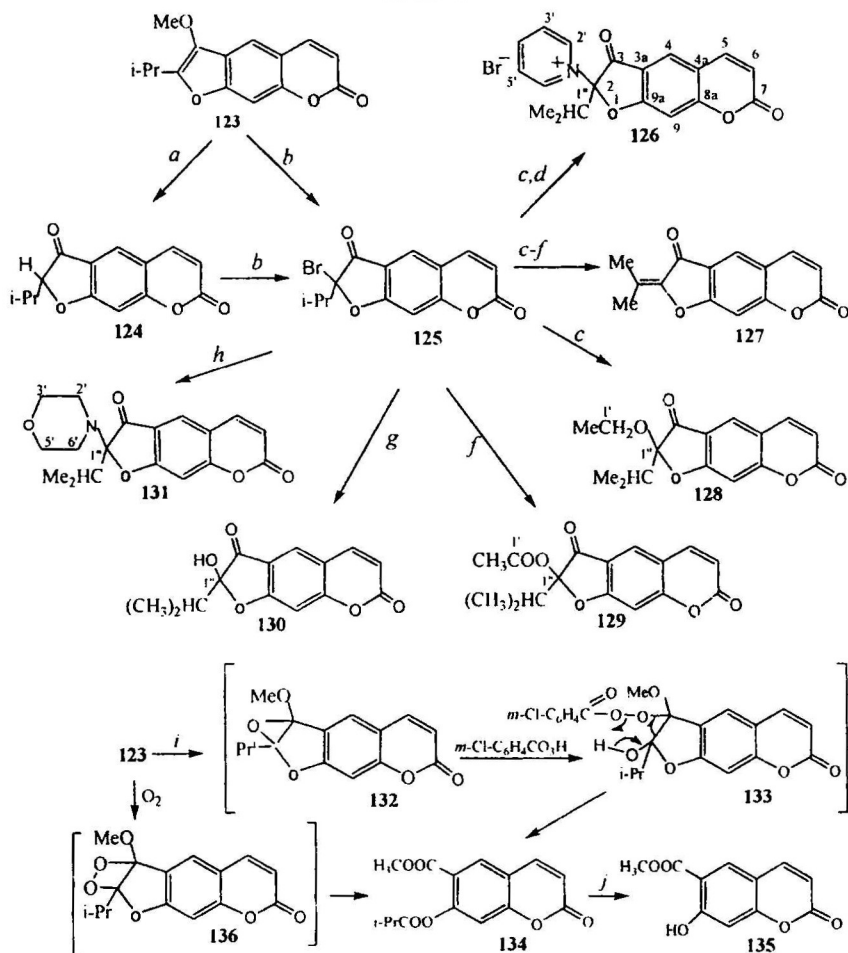
##### 4.1. Некоторые превращения пеucedанина

Флора Сибири богата растениями, представляющими ценность в качестве источников кумаринов. К числу таких растений относится широко распространенный в Западной Сибири горичник Морисона (*Peucedanum morisonii* Bess., семейство сельдерейных или зонтичных). Простым способом - экстракцией корней кипящим трет-бутилметилловым эфиром нами выделен фурукумарин пеucedанин (123) с выходом до 4 % от массы сухого материала. Доступность и выраженная противоопухолевая активность этого кумарина обусловили наш интерес к исследованию его химических свойств.

Нами получен ряд производных пеucedанина на основе модификации фуранового цикла. Согласно имеющимся данным бромирование пеucedанина (123) эквимольным количеством брома приводит к монобромиду, идентичному получаемому бромированием - ореозелона (124) в тех же условиях (схема 16), однако выходы и строение бромида не указаны. Структура монобромида как 2-бромореозелона установлена нами на основании изучения спектров ЯМР  $^1\text{H}$  этого соединения. Выходы бромида 3 при бромировании пеucedанина и ореозелона эквимольным количеством молекулярного брома составляют 92 и 98 % соответственно.

Изучено поведение бромида 125 в реакциях с аминами. При его кипячении в 95 %-ном спирте с пиридином получен продукт кватернизации - бромид 2-(1-пиридиний)-7H-фуро[3,2-g][1]бензопиран-3,7-диона (126), выделенный в виде моногидрата. Реакция сопровождается образованием известного 2-(1-метилэтилен)-7H-фуро[3,2-g][1]бензопиран-3,7-диона (127) - продукта отщепления HBr от исходного бромида 125. Кроме того, выделен 2-этоксиреозелон (2-этокси-2-(1-метилэтил)-7H-фуро[3,2-g][1]бензопиран-3,7-дион (128)). Выходы соединений 126, 127 и 128 составляют 67, 22 и 7 % соответственно. При кипячении в хлороформе в аналогичных условиях образуются соединения 126 и 127 с выходами 62 и 17 % соответственно. Кипячение бромида 125 с более основным триэтиламином в хлороформе в сходных условиях даст соединение 127 с выходом 47 %. При выдерживании бромида 125 с морфолином в хлороформе в течение 24 ч при 25 °C происходит нуклеофильное замещение атома брома. При этом выделен 2-морфолино-2-(1-метилэтил)-7H-фуро[3,2-g][1]бензопиран-3,7-дион (131) с выходом 72 %. При кипячении соединения 125 в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного AcONa атом брома претерпевает нуклеофильное замещение, что приводит к 2-ацетоксиреозелону - 2-ацетокси-2-(1-метилэтил)-7H-фуро[3,2-g][1]бензопиран-3,7-диону (129) - с выходом 27 %. Основным

Схема 16



**Реагенты и условия:** *a.* Конц. HCl, MeOH, 60 °C. *b.* Br<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 25 °C. *c.* C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, EtOH, 78 °C. *d.* C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, CHCl<sub>3</sub>, 63 °C. *e.* Et<sub>3</sub>N, CHCl<sub>3</sub>, 63 °C. *f.* AcONa, AcOH, 118 °C. *g.* 10 %-ный раствор KOH, 100 °C, затем H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. *h.* Морфолин, CHCl<sub>3</sub>, 25 °C. *i.* MCPBA. *j.* а) NaOH, MeOH, 25 °C, затем H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

продуктом при этом оказывается непредельный кетон 127 (выход 44 %). Растворение бромида 125 в 10 %-ном растворе KOH при нагревании с последующей нейтрализацией



раствора приводит к 2-гидроксиореозелону - 2-гидрокси-2-(1-метилэтил)-7H-фуоро[3,2-g][1]бензопиран-3,7-диону (130) - с выходом 83 %.

Несколько неожиданное превращение пеуцеданина (123) происходит при окислении *m*-хлорнадбензойной кислотой (МCPBA). Продуктом его взаимодействия с двумя эквивалентами надкислоты является известный изобутират пеурутеницина (134) (выход 57 %), полученный ранее синтетически, а затем выделенный из растения.

Возможный механизм процесса, представленный на схеме 16, включает следующие стадии: 1) образование промежуточного 2,3-эпоксида пеуцеданина (132); 2) раскрытие эпоксицикла путем присоединения MCPBA, дающее пероксифир 133; 3) последующее отщепление *m*-хлорбензойной кислоты, приводящее непосредственно к соединению 134. Согласно существующим данным, аналогичное расщепление под действием надкислот претерпевает 2-метил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран. Альтернативный механизм предусматривает превращение пероксифира 133 в производное 1,2-диоксетана 136, распадающееся с образованием изобутирата 134. В растении окисление пеуцеданина (123) начинается, скорее всего, с присоединения синглетного кислорода с образованием диоксетана 136 и заканчивается распадом последнего с возникновением соединения 134. Отметим, что ореозелон (124) в описанных нами условиях возвращается из реакционной смеси в неизменном виде.

Щелочной гидролиз изобутирата 134 в мягких условиях с выходом 94 % приводит к соединению, идентичному природному пеурутеницину (135).

Таким образом, получен ряд производных пеуцеданина для фармакологической оценки их противоопухолевой активности для различных типов опухолей.

#### 4.2. Перегруппировка Бекмана *E*- и *Z*-оксимоов ореозелона

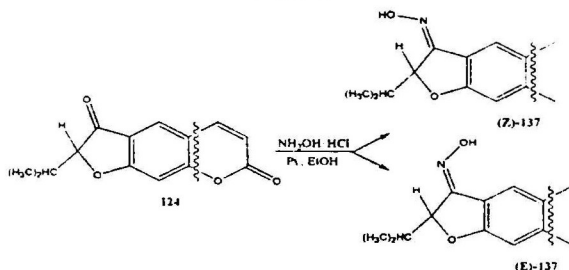
Для расширения круга производных, потенциально перспективных в качестве синтонов для получения противовирусных (анти-ВИЧ) и противоопухолевых агентов, мы попытались получить производные из оксимоов рацемического ореозелона (124) – легко доступного продукта гидролиза пеуцеданина.

Ранее описан синтез оксима рацемического ореозелона неопределённой конфигурации. Нами исследовано оксимирование рацемического ореозелона кипячением его со спиртово-пиридиновым раствором гидрохлорида гидроксилamina (мольное отношение ореозелон - гидрохлорид гидроксилamina - пиридин 1.00:1.05:2.00). В результате реакции с выходом 52 % получили кристаллическую смесь (*Z*)-137 и (*E*)-137 оксимоов ореозелона в соотношении *E*:*Z* ≈ 1.0.7 (схема 17). Невысокий выход смеси изомерных оксимоов (*E*)-137 и (*Z*)-137 в данных условиях обусловлен, по-видимому,

процессами образования побочных продуктов взаимодействия гидроксилamina с лактонным кольцом орезелона и (или) его гидроксиминопроизводных.

Фракционной кристаллизацией смеси оксимов, полученных в спиртово-пиридиновом растворе, удалось выделить оба изомера. Для монокристалла индивидуального соединения с т.пл. 242-244 °С (с разл.) методом РСА установлена Z-конфигурация.

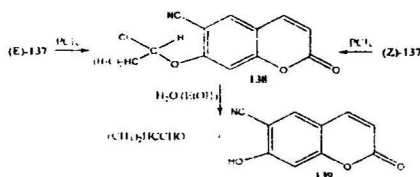
Схема 17



Строение изомерного оксима (E)-137 [т.пл. 193-195 °С (с разл.)] установлено на основании сопоставления спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  названных изомеров и данных элементного анализа.

Мы попытались вовлечь полученные оксимы в перегруппировку Бекмана (ПБ) с использованием на первой стадии в качестве реагента пятихлористого фосфора. При взаимодействии оксимов (E)-137 или (Z)-137 с  $\text{PCl}_5$  в качестве преобладающего кристаллического продукта (выходы 70-71 %) образуется 7-(1-хлор-2-метилпропилюкси)-2-оксо-2H-1-бензопиран-6-карбонитрил (138), образование которого можно представить в рамках ПБ II рода, предполагающей расщепление связи  $\text{C}^2\text{-C}^3$  в интермедиатах, образующихся из оксимов (E)-137 или (Z)-137 (схема 18).

Схема 18



Строение соединения 138 установлено методом РСА для монокристалла. При непродолжительном (0.5 ч) кипячении в водном спирте соединение 138 расщепляется с

образованием 7-гидрокси-2-оксо-2Н-1-бензопиран-6-карбонитрила (139) (выход 92 %) и изомаляного альдегида.

#### 4.3. (+)-Птериксин из горчичника скипидарного (*Peucedanum terebinthaceum* Fischer et Turcz.)

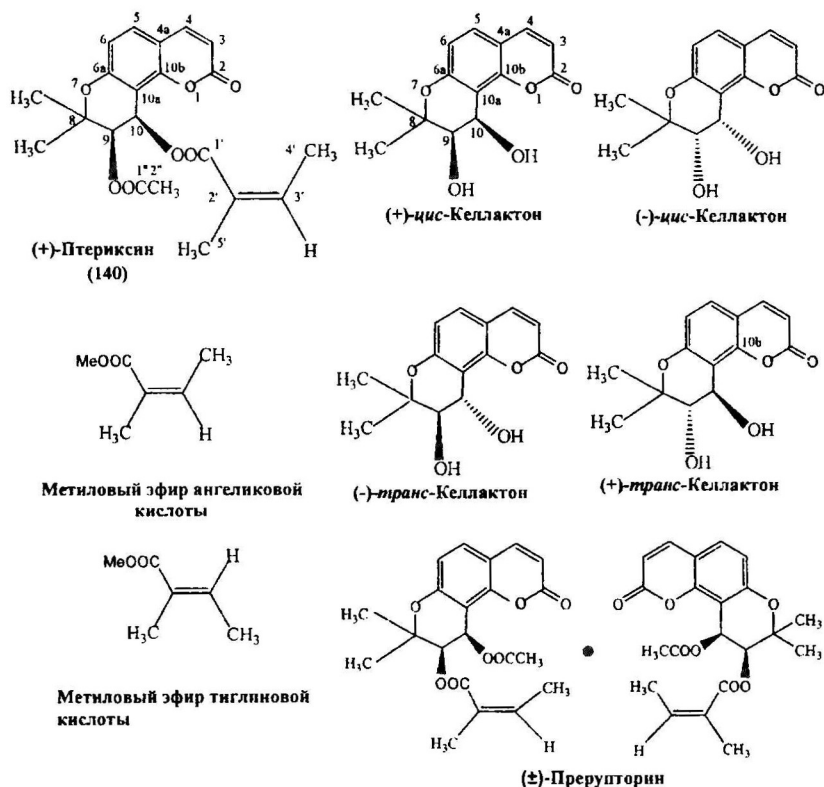
Нами начато изучение состава кумаринов горчичника скипидарного (*Peucedanum terebinthaceum* Fischer et Turcz., синоним *P. deltoideum* (Makino)) из семейства зонтичных (сельдерейных) (*Umbelliferae* (*Apiaceae*)) монгольской флоры. Имеются сведения о выделении из корней этого вида фурукумаринов дельтоина и псеуданина. Из плодов этого растения выделен дипиранокумарин декурсин.

Из ацетонового экстракта сухих корней нами выделен хроматографией продукт в виде вязкого масла с  $[\alpha]_D^{20} = +10.7$  (с 5.4, EtOH). Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  этого продукта, а также данные масс-спектра высокого разрешения (значений  $m/z$  молекулярного иона и относительной интенсивности его осколков) близки к известным данным соответствующих спектров (+)-птериксина (140) {(+)-3'-ацетокси-4'-ангелоил-цис-келлактона или (9R,10R)-9-(ацетилокси)-9,10-дигидро-8,8-диметил-2-оксо-2Н,8Н-бензо[1,2-b:3,4-b']-дипиран-10-илового эфира 2-метил-2Z-бутеновой кислоты}. Близки к литературным данным и полосы поглощения нашего образца в спектрах ИК и УФ. В пользу цис-расположения ангелоильной и ацетильной групп свидетельствует малое значение разности химических сдвигов геминальных диметильных групп в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (0.03 м.д.), а также небольшое значение вицинальной КССВ Н-9,Н-10 ( $J = 5.0$  Гц). Для модельных (-)-цис- и (+)-транс-келлактонов разности химических сдвигов геминальных диметильных групп составляют 0.01 и 0.22 м.д., а значения вицинальных констант – 4.9 и 6.7 Гц соответственно. Наличие ангелоильного фрагмента в (+)-птериксине подтверждается близостью значения химического сдвига олефинового протона (6.19 м.д.) к соответствующему значению в метиловом эфире ангеликовой кислоты (5.97 м.д.). Для изомерного метилового эфира тиглиновой кислоты соответствующее значение составляет 6.72 м.д.

Структура выделенного нами (+)-птериксина подтверждена данными двумерного спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , записанного в режиме COLOC. В литературе (+)-птериксин описан как кристаллическое соединение или как масло. Нам не удалось получить образец (+)-птериксина в кристаллическом виде, что обусловлено, по-видимому, наличием затрудняющих кристаллизацию примесей.

Строение (+)-птериксина подтверждается также результатом его гидролиза в щелочной среде. Удастся выделить ангеликовую кислоту и (+)-цис- и (-)- транс-келлактоны, а также обнаружить по спектру ЯМР  $^1\text{H}$  уксусную кислоту. Очевидно, что

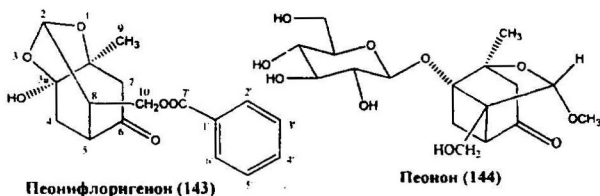
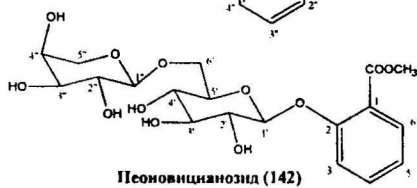
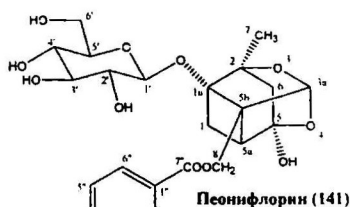
образование (-)-транс-келлактона является результатом эимеризации хирального бензильного атома C-10.



Найденное нами содержание (+)-птериксина составляет 0.9 % от массы сухих корней горичника скипидарного. Известно, что этот кумарин обладает антикоагулянтной и антиспазматической активностью. Изомерный (+)-птериксину (±)-прерупторин [(±)-3'-ангелоил-4'-ацетоксис-цис-келлактон], выделенный из корней горичника *Peucedanum praeruptorum* Dunn., вызывает апоптоз клеток некоторых опухолей. В связи с этим представляется необходимым исследование противоопухолевой активности (+)-птериксина. Кроме того, (+)-птериксин может служить источником (+)-цис-келлактона, на основе которого синтезирован ряд противовирусных (анти-ВИЧ) агентов.

## 5. Корни пиона уклоняющегося (*Paonia anomala* L.) сибирской популяции как источник гликозидов пеонифлорина (141) и пеоновизианозида (142)

Корни и надземная часть нескольких видов пионов (сем. *Paoniaceae*) используются в традиционной медицине различных стран. Как уже упоминалось выше, высокая фармакологическая ценность пеонифлорина и его производных, а также слабая изученность пеоновизианозида вызвали наш интерес к разработке технологичных методов их выделения из пионов сибирских популяций. В качестве сырья использованы корни пиона уклоняющегося, собранные в августе 1999 г. в Горном Алтае (Усть-Коксинский район, окрестности пос. Кайтанак). В результате работы предложен технологичный метод выделения гликозидов – пеонифлорина и пеоновизианозида. В качестве метода выделения избрана экстракция сухих измельченных корней кипящим метанолом, позволившая получить гликозиды (141) и (142), а также метилгаллат и сахарозу с выходами 1.3, 0.5, 1.0 и 2.1 % соответственно.



Испытан также метод выделения термолабильного пеонифлоригенона (143). Пеонифлоригенон проявляет блокирующее деполаризующее действие на диафрагмальные нейромускулатурные синапсы мышей, что позволяет рассматривать его в качестве препарата, потенциально ценного для хирургии. Впервые экстракцией водой при комнатной температуре из *P. anomala* L. удалось выделить этот кетон с выходом 0.04 % от массы сухого сырья. Дальнейшая обработка водного экстракта дала пеонифлорин с выходом ~1.0 %. Низкий выход кетона 143 и необходимость переработки больших объемов водного экстракта для последующего выделения пеонифлорина не позволяют считать метод водной экстракции препаративным. Гликозиды (141) и (142) ранее выделены из *P. anomala* L. европейской популяции с выходами 0.15 и 0.3 % соответственно. Представляет интерес получение водорастворимого производного пеонифлорина пеонона (144). Это соединение может заменить липофильный гормональный препарат преднизолон, применяемый при ревматизме, бронхиальной астме и острой недостаточности надпочечников.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны эффективные препаративные методики выделения восьми нативных потенциально ценных для медицины соединений трех классов - дитерпеновых алкалоидов, кумаринов и гликозидов - из растений семейств лютиковых, зонтичных и пионовых флоры Сибири и Алтая. Тем самым заложена основа для расширения оценки фармакологического потенциала выделенных растительных веществ и для осуществления их синтетических трансформаций с целью получения новых лекарственных средств.
2. Выявлены принципиально новые возможности синтеза соединений медицинской направленности на основе селективных трансформаций доступных алкалоидов различных типов (элатина, элатидина, лаппаконитина, зонгорина, (-)-анабазина, (-)-цитизина, (-)-эфедрина, (+)-псевдоэфедрина) и фурукумарина псеуданнина.
3. Изучены процессы *N*-деэтилирования *N*-оксидов аконитановых алкалоидов элатина и лаппаконитина по реакции Коупа и дегидрирования образующихся производных гидроксилamina в нитроны. Полученные производные гидроксилamina и нитроны являются новыми структурными типами предполагаемых биологически активных агентов. Разработан подход к синтезу меченного радиоактивной меткой лаппаконитина, необходимого для изучения его фармакодинамики

4. С использованием цепи превращений элатин – элатидин – элатидадь – имины элатидаля с первичными аминами, в том числе с производными природных S-аминокислот и их метиловых эфиров, получен широкий круг 18-амино-18-дезоксипроизводных элатидина – ключевых соединений для химической модификации и оценки физиологической активности.
5. Описан способ азосочетания диазонийхлоридов дезацетилированных лаппаконитина и деметиллаппаконитинов с  $\beta$ -нафтолом, перспективный для применения в анализе содержания алкалоидов антралилатного типа.
6. Разработаны селективные методы введения атомов галоида (брома и иода) в ароматическое кольцо лаппаконитина и дезацетиллаппаконитина. Синтезированные галоидпроизводные являются необходимыми синтонами в процессах их кросс-сочетания с алкинами и функционализированными алкенами, а также для изучения их кардиотропной активности.
7. В ряду дитерпеновых алкалоидов впервые осуществлены важные каталитизируемые комплексами палладия процессы – реакции Меервейна, Хека и Соногашири. Получен набор замещенных в ароматическом кольце функциональных алкенильных и алкинильных производных лаппаконитина, дезацетиллаппаконитина и антраноилэлатидина. На основе содержащих вторичные аминогруппы алкалоидов – (-)-анабазина, (-)-цитизина, (-)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина – осуществлен каталитический (CuI) вариант реакции Манниха в синтезе третичных *N*-(3-арилпроп-2-инил)диалкиламинов. Синтезированные в описанных каталитических процессах новые соединения могут быть испытаны в качестве кардиотропных и противоопухолевых средств и ингибиторов ферментов – обратной транскриптазы ВИЧ, сквален-эпоксидазы и др.
8. С применением 5'-этиниллаппаконитина в реакциях, использующих подвижный атом водорода терминального ацетилена (Соногашири и окислительного сдвигания по методу Глазера), получены бивалентные лиганды аконитанового типа, представляющие интерес для испытаний их в качестве кардиотропных средств.
9. Модификацией фуранового цикла пеуцеданина получен ряд производных для фармакологической оценки их противовирусной (анти-ВИЧ) и противоопухолевой активности для различных типов опухолей. Установлен факт образования изобутирата пеурутеницина при окислении пеуцеданина *m*-хлорнадбензойной кислотой, свидетельствующий о том, что пеуцеданин может выступать биогенетическим предшественником пеурутеницина.

10. Установлено, что производные элатидина - хлороводородные соли антраноил- и бензоилэлатидина и *N,N'*-бис-элатидил-1,6-гександиамина, не проявляя выраженного миорелаксирующего действия, оказывают центральный холино- и  $\alpha$ -адрсноблокирующий эффект и обладают меньшей токсичностью, чем стандартный миорелаксант литилин.
11. Получены данные о взаимосвязи структура – антиаритмическая активность производных лаппаконитина, модифицированных в ароматическом фрагменте молекулы атомами брома, иода и заместителями более сложного строения. Установлено, что наиболее активными антиаритмиками являются производные лаппаконитина, содержащие атом брома в ароматическом фрагменте молекулы. Антиаритмическая активность лаппаконитина и его производных зависит от кислотной компоненты, использованной для солеобразования.
12. Обнаружен новый эффективный антиаритмический агент - гидробромид 5'-бромлаппаконитина. Это соединение обладает пониженной в 4.8 раза острой токсичностью (для крыс) по сравнению с используемым в медицинской практике аллапинином, предотвращает развитие хлоридкальциевой и адреналиновой аритмии при введении в дозе на порядок ниже терапевтической дозы аллапинина. По результатам испытаний получен патент (№ 2295524, РФ).

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Осадчий, С.А., Яковлева, Е.Ю., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 2. Дитерпеновые алкалоиды живокости шерстистой. // *Изв. АН. Сер. хим.* -1999. - № 4. - С. 800-804.
2. Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 3. Живокость высокая как источник элатина. // *Химия природных соединений.* – 1999. – С. 18.
3. Осадчий, С.А., Черняк, Е.И., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Корни пиона уклоняющегося (*Paeonia anomala* L.) сибирской популяции как источник гликозидов пеонифлорина и пеоновицианозиды. // *Химия в интересах устойчивого развития.* – 2000. – Т. 8. - № 3. - С. 399-403.
4. Осадчий, С.А., Панкрушина, Н.А., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 4. *N*-Дезилирование дитерпеновых алкалоидов типа аконитана. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2000. - № 3. - С. 552-557.



5. Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 5. Синтез новых производных элатидина. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2001. – № 5. – С. 868-871.
6. Багрянская, И.Ю., Гатилов, Ю.В., Ганбаатар, Ж., Осадчий, С.А., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 6. Кристаллическая и молекулярная структура Z-оксима зонгорина. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2001. – № 11. – С. 2000-2002.
7. Osadchii, S.A., Ganbaatar, J., Shults, E.E., Tolstikov, G.A. Alkaloids of some Siberian *Aconitum* and *Delphinium* species and their modifications. *Mongolian Academy of Sciences. Institute of Chemistry and Chemical Technology. Annual scientific reports.* Ulaanbaatar. – 2002. – P. 15-17.
8. Ганбаатар, Ж., Батсүрэн, Д., Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 7. Синтез 18-амино-18-дезоксипроизводных элатидина. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2002. – № 3. – С. 493-496.
9. Анферова, Н.В., Багрянская, И.Ю., Гатилов, Ю.В., Ганбаатар, Ж., Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 8. Кристаллическая и молекулярная структура метилимина элатидаля. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2002. – № 10. – С. 1812-1814.
10. Ганбаатар, Ж., Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 9. Синтез аминопроизводных элатидина. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2002. – № 12. – С. 2127-2131.
11. Ганбаатар, Ж., Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Толстикова, Т.Г., Долгих, М.П., Толстиков, Г.А. Синтез и фармакологические свойства производных элатидина. // *Хим.- фарм. журн.* – 2002. – Т. 36. – № 9. – С. 20-25.
12. Ганбаатар, Ж., Батсүрэн, Д., Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Синтетические трансформации алкалоида элатина. *Mongolian Academy of Sciences. Institute of Chemistry and Chemical Technology. Annual scientific reports.* Ulaanbaatar. – 2003. – № 4 (30). – P. 158-160.
13. Панкрушина, Н.А., Никитина, И.А., Анферова, Н.В., Осадчий, С.А., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 10. Синтез производных N-(20)-дезэтилпапавонитина. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2003. – № 11. – С. 2354-2362.
14. Анферова, Н.В., Багрянская, И.Ю., Гатилов, Ю.В., Осадчий, С.А., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая.

- Сообщ. 11. Синтез новых производных лаппаконитина. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2003. - № 11. - С. 2363-2369.
15. Малыгина, Н.В., Осадчий, С.А., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Новые превращения дитерпеновых алкалоидов антранилатного типа. // *Докл. АН.* – 2004. - Т. 394. - № 3. - С. 343-346.
16. Багрянская, И.Ю., Гатилов, Ю.В., Осадчий, С.А., Мартынов, А.А., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э., Толстиков, Г.А. Исследование растительных кумаринов. 2. Перегруппировка Бекмана Е- и Z-оксимоов ореозелона. // *Химия природ. соединений.* – 2005. - № 6. - С. 541-545.
17. Ganbaatar, J., Yamyansan, Ya., Batsuren, D., Osadchii, S.A., Shults, E.E., Tolstikov G.A., Shakirov, M.M. Investigations of plant coumarins. (+)-Pteryxin from *Peucedanum terebinthaceum* Fischer et Turcz. // *Mongolian Academy of Sciences. Institute of Chemistry and Chemical Technology. Annual scientific reports*, Ulaanbaatar. - 2005. - № 6 (32). - P. 20-23.
18. Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Полухина, Е.В., Шакиров, М.М., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 12. Синтез новых производных лаппаконитина, содержащих олефиновые заместители. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2006. - № 6. - С. 1038-1044.
19. Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Шакиров, М.М., Толстиков, Г.А. Исследование растительных кумаринов. Сообщ. 1. Некоторые превращения пеucedанина. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2006. - № 2. - С. 362-366.
20. Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Василевский, С.Ф., Полухина, Е.В., Степанов, А.А., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 13. Синтез алкиниллаппаконитинов. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2007. - № 2. - С. 344-348.
21. Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Полухина, Е.В., Шакиров, М.М., Василевский, С.Ф., Степанов, А.А., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщ. 14. Синтез третичных N-(3-арилпроп-2-инил)аминов на основе алкалоидов. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2007. - № 6. - С. 1215-1221.
22. Василевский, С.Ф., Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Полухина, Е.В., Степанов, А.А., Толстиков, Г.А. Синтез ацетиленовых производных лаппаконитина. // *Докл. АН.* – 2007. - Т. 415. - № 4. - С. 491-496.
23. Толстикова, Т.Г., Брызгалов, А.О., Сорокина, И.В., Долгих, М.П., Шульц, Э.Э., Осадчий, С.А., Толстиков, Г.А. Солеобразование с бромистоводородной кислотой как фактор, определяющий аритмическое действие производных лаппаконитина. // *Докл. АН.* – 2007. - Т. 415. - № 6. - С. 837-838.

24. Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Полухина, Е.В., Васильев, В.Г., Толстиков, Г.А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Синтез бивалентных лигандов аконитанового типа. // *Докл. АН.* – 2007. - Т. 416. - № 6. - С. 769-774.
25. Толстикова, Т.Г., Шульц, Э.Э., Брызгалов, А.О., Хвостов, М.В., Романов, В.Е., Осадчий, С.А., Толстиков, Г.А. Влияние строения производных лаппаконитина на антиаритмическую активность. // *Химия в интересах устойчивого развития.* – 2007. – Т. 15. – С. 599-607.
26. Пат. 2295524 Российская Федерация, МПК C07D 471/08, A61K 31/46. Гидробромид 5'-бромлаппаконитина, обладающий антиаритмической активностью. / Осадчий, С.А., Шульц, Э.Э., Мартынов, А.А., Брызгалов, А.О., Толстикова, Т.Г., Долгих, М.П., Сорокина, И.В., Толстиков, Г.А.; заявитель и патентообладатель Новосибирский институт органической химии СО РАН. – Оpubл. 20.03.2007, Бюл. № 8. – 7 с.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 3 печ. л. Тираж 100 экз.

---

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института  
органической химии СО РАН им. Н.Н. Ворожцова  
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9







10=